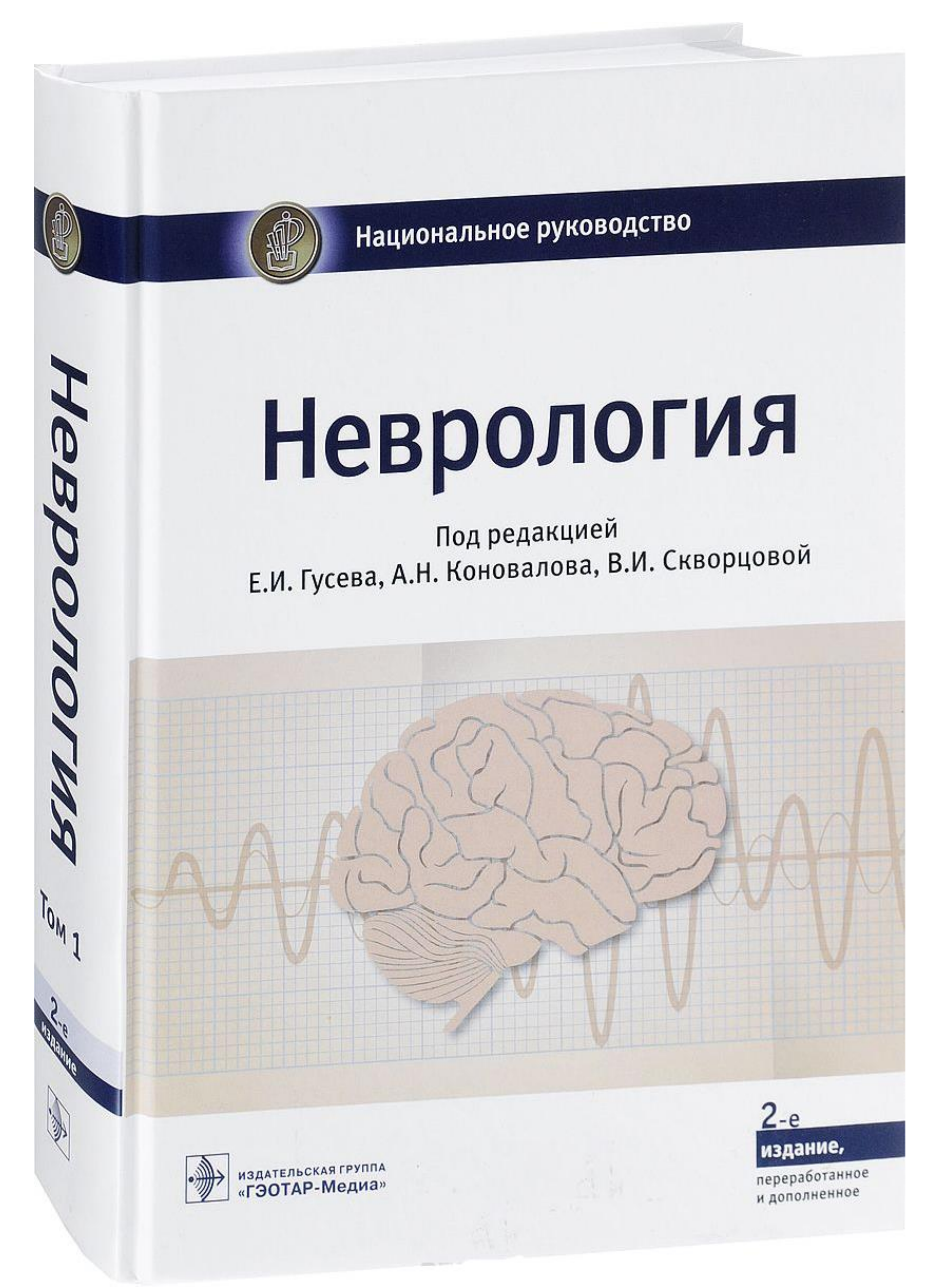
Неврология. Национальное руководство.



Неврология : национальное руководство / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. (Серия "Национальные руководства"). - **ISBN 978-5-9704-4143-5**.

Содержание

Аннотация

Во втором издании национального руководства значительное внимание уделено современным методам профилактики, диагностики, фармакотерапии заболеваний нервной системы, а также немедикаментозным методам их лечения. Отдельные разделы посвящены клиническим рекомендациям по основным синдромам и заболеваниям. В подготовке настоящего издания принимали участие ведущие специалисты-неврологи. Руководство предназначено неврологам, нейрохирургам, кардиологам, терапевтам, врачам общей практики и представителям других медицинских дисциплин, а также студентам старших курсов медицинских высших учебных заведений, интернам, ординаторам, аспирантам.

УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Гусев Евгений Иванович - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Коновалов Александр Николаевич - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, почетный директор Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Скворцова Вероника Игоревна - д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН

ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ

Авакян Гагик Норайрович - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Гехт Алла Борисовна - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Боголепова Анна Николаевна - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Мартынов Михаил Юрьевич - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, чл.-кор. РАН

АВТОРЫ

Абабков Валентин Анатольевич - д-р мед. наук, проф. кафедры медицинской психологии и психофизиологии Санкт-Петербургского государственного университета

Авакян Гагик Норайрович - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Авдюнина Ирина Александровна - канд. мед. наук, заместитель директора по научной работе Госпиталя для инкурабельных больных - Научного лечебно-реабилитационного центра (Лыткино)

Алехин Александр Валерьевич - канд. мед. наук, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе санатория «Виктория»

Алиферова Виктория Федоровна - д-р мед. наук, проф.

Арустамян Сергей Размикович - канд. мед. наук, врач сосудистого отделения Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Бакулин Илья Сергеевич - сотрудник 6-го неврологического отделения Научного центра неврологии

Белоусова Ольга Бенуановна - д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Беляева Ирина Анатольевна - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Богданов Энвер Ибрагимович - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии и реабилитации Казанского государственного медицинского университета

Боголепова Анна Николаевна - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Бойко Алексей Николаевич - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Брылев Лев Вадимович - канд. мед. наук, зав. 1-м неврологическим отделением Городской клинической больницы им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы

Васильев Алексей Владимирович - канд. мед. наук, научный сотрудник 6-го неврологического отделения Научного центра неврологии

Власов Павел Николаевич - д-р мед. наук, проф. кафедры нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

Влодавец Дмитрий Владимирович - канд. мед. наук, доц. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Воробьева Анна Александровна - канд. мед. наук, научный сотрудник 6-го неврологического отделения Научного центра неврологии

Воробьёва Ольга Владимировна - д-р мед. наук, проф. кафедры нервных болезней Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета)

Гаврилов Антон Григорьевич - д-р мед. наук, врач-нейрохирург Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Гамалея Анна Александровна - врач научно-консультативного отдела Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Герасименко Марина Юрьевна - д-р мед. наук, проф.

Гехт Алла Борисовна - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Гильванова Ольга Валерьевна - врач-невролог, врач функциональной диагностики отделения амбулаторной помощи больным миастенией Городской клинической больницы № 51 Департамента здравоохранения г. Москвы

Гнездицкий Виктор Васильевич - д-р биол. наук, руководитель лаборатории клинической нейрофизиологии Научного центра неврологии

Голанов Андрей Владимирович - д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зав. отделением радиологии Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Голубев Валерий Леонидович - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой нервных болезней Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета)

Горбунов Федор Евдокимович - д-р мед. наук, проф.

Губский Леонид Васильевич - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Гудкова Валентина Владимировна - канд. мед. наук, доц. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Гузева Валентина Ивановна - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Гусев Евгений Иванович - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Гуща Артем Олегович - д-р мед. наук, проф., зав. нейрохирургическим отделением Научного центра неврологии

Данилов Андрей Борисович - д-р мед. наук, проф. кафедры нервных болезней Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета)

Декопов Андрей Владимирович - канд. мед. наук, врач группы функциональной нейрохирургии Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Емелин Андрей Юрьевич - д-р мед. наук, доц., заместитель начальника кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Ерёмушкин Михаил Анатольевич - д-р мед. наук, проф. кафедры травматологии, ортопедии и реабилитации Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, зав. отделом ЛФК и мануальной медицины Российского научного центра медицинской реабилитации и курортологии

Ершова Ольга Николаевна - д-р мед. наук, заместитель главного врача по эпидемиологической работе Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Жукова Наталья Григорьевна - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии и нейрохирургии Сибирского государственного медицинского университета

Заваденко Николай Николаевич - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факульте-

та Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Завалишин Игорь Алексеевич - д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник 6-го неврологического отделения Научного центра неврологии

Замерград Максим Валерьевич - д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета)

Захаров Владимир Владимирович - д-р мед. наук, проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета)

Захарова Екатерина Юрьевна - д-р мед. наук, зав. лабораторией наследственных болезней обмена Медико-генетического научного центра

Захарова Мария Николаевна - д-р мед. наук, зав. 6-м неврологическим отделением Научного центра неврологии

Зенков Леонид Ростиславович - д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории клинико-электрофизиологических исследований кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета). *Ушел из жизни в 2012 г.*

Иванова Галина Евгеньевна - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской реабилитации факультета дополнительного профессионального образования и зав. отделом медико-социальной реабилитации НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Иванова Мария Васильевна - младший научный сотрудник 6-го неврологического отделения Научного центра неврологии

Иллариошкин Сергей Николаевич - д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга Научного центра неврологии

Исагулян Эмиль Давидович - канд. мед. наук, врач группы функциональной нейрохирургии, старший научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Исурина Галина Львовна - канд. психол. наук, доц. кафедры медицинской психологии и психофизиологии Санкт-Петербургского государственного университета

Камчатнов Павел Рудольфович - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Карвасарский Борис Дмитриевич - д-р мед. наук, проф., руководитель отделения неврозов и психотерапии Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. *Ушел из жизни в 2013 г.*

Карлов Владимир Алексеевич - д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, профессор кафедры нервных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

Касаткина Любовь Филипповна - д-р мед. наук, проф., старший научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии Научного центра неврологии

Катунина Елена Анатольевна - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Кобяков Григорий Львович - д-р мед. наук, руководитель группы химиотерапии Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Ковалева Ирина Юрьевна - канд. мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Козлов Андрей Владимирович - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник 6-го нейрохирургического отделения Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Коновалов Александр Николаевич - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, почетный директор Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Коновалов Николай Александрович - д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зав. 10-м нейрохирургическим отделением Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Корниенко Валерий Николаевич - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, научный консультант отдела рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики

Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Королишин Василий Александрович - канд. мед. наук, научный сотрудник 10-го нейрохирургического отделения Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Крылов Владимир Викторович - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. кафедрой нейрохирургии и нейрореанимации Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководитель отделения неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Крюкова Ирина Александровна - канд. мед. наук

Лебедева Анна Валерьяновна - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Левин Олег Семенович - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Литвиненко Игорь Вячеславович - д-р мед. наук, проф., начальник кафедры и клиники нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Лукшин Василий Андреевич - канд. мед. наук, канд. физ.-мат. наук, врач группы реконструктивной хирургии магистральных артерий головного мозга сосудистого отделения Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Лысогорская Елена Владимировна - канд. мед. наук, научный сотрудник 6-го неврологического отделения Научного центра неврологии

Мартынов Михаил Юрьевич - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, чл.-кор. РАН

Мачевская Ольга Евгеньевна - канд. мед. наук, невролог поликлиники Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Меликян Армен Григорьевич - д-р мед. наук, проф., зав. 2-м детским отделением Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко

Менделевич Елена Геннадьевна - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии и реабилитации Казанского государственного медицинского университета

Мешкова Кетевана Сергеевна - канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Михайлова Светлана Викторовна - д-р мед. наук, зав. отделением медицинской генетики Российской детской клинической больницы Минздрава России

Мусин Рашит Сяитович - д-р мед. наук, проф. кафедры нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

Никифоров Анатолий Сергеевич - канд. мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Никонов Алексей Алексеевич - канд. мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Одинак Мирослав Михайлович - д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Осипова Вера Валентиновна - главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии научно-исследовательского центра Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) и Научно-практического психоневрологического центра Департамента здравоохранения г. Москвы

Остапенко Юрий Николаевич - канд. мед. наук, доц. кафедры клинической токсикологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, руководитель отдела развития Федерального банка по острой химической патологии Научно-практического токсикологического центра ФМБА России, ведущий научный сотрудник НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Парфенов Владимир Анатольевич - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета)

Петриков Сергей Сергеевич - д-р мед. наук, заместитель директора, руководитель регионального сосудистого центра НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Петрухин Андрей Сергеевич - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Пирадов Михаил Александрович - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор и зав. отделением анестезиологии и реанимации Научного центра неврологии

Пицхелаури Давид Ильич - д-р мед. наук, проф., зав. 7-м нейроонкологиче-ским отделением Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Полуэктов Михаил Гурьевич - канд. мед. наук, доц. кафедры нервных болезней Института профессионального образования, зав. отделением медицины сна Университетской клинической больницы № 3 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета)

Поляев Борис Александрович - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой реабилитации, спортивной медицины и физической культуры педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Потапов Александр Александрович - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Пронин Игорь Николаевич - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, заместитель директора по научной работе и руководитель отдела рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Рыжова Марина Владимировна - д-р мед. наук, зав. отделением патомор-фологии Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Санадзе Александр Георгиевич - д-р мед. наук, проф., руководитель Московского миастенического центра Городской клинической больницы № 51 Департамента здравоохранения г. Москвы

Сатанин Леонид Александрович - канд. мед. наук, врач детского отделения Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Сергеев Алексей Владимирович - канд. мед. наук, старший научный сотрудник Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета)

Ситель Анатолий Болеславович - д-р мед. наук, проф., главный врач Федерального центра мануальной терапии

Сичинава Нино Владимировна - д-р мед. наук, доц., зам. заведующего филиалом № 1 Московского медицинского исследовательского центра медицинской реабилитации, восстановительной, спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы

Скворцова Вероника Игоревна - д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН

Скоромец Александр Анисимович - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, директор клиники неврологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Скоромец Анна Петровна - д-р мед. наук, проф. кафедры детской неврологии и нейрохирургии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова и кафедры терапии факультета повышения квалификации Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Скрипченко Наталья Викторовна - д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе НИИ детских инфекций, зав. кафедрой инфекционных заболеваний у детей факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Солонский Денис Станиславович - канд. мед. наук, доц. кафедры нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

Стаховская Людмила Витальевна - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики и директор НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Стулин Игорь Дмитриевич - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

Табеева Гюзяль Рафкатовна - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета)

Талыпов Александр Эрнестович - д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Таняшин Сергей Владимирович - д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. организационно-методическим отделом Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Томский Алексей Алексеевич - канд. мед. наук, руководитель группы функциональной нейрохирургии Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Труфанов Артем Геннадьевич - д-р мед. наук, преподаватель кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Труханов Сергей Александрович - канд. мед. наук, ассистент кафедры нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

Усачев Дмитрий Юрьевич - д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, заместитель директора по научной работе Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко

Фадеева Людмила Михайловна - ведущий инженер-физик отдела рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Цыган Николай Васильевич - д-р мед. наук, доц. кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Червяков Александр Владимирович - канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения нейрореабилитации и физиотерапии Научного центра неврологии. *Ушел из жизни в 2017 г.*

Черекаев Василий Алексеевич - д-р мед. наук, проф., зав. 6-м нейрохирургическим отделением Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Шамалов Николай Анатольевич - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики и заведующий отделением НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Шиманский Вадим Николаевич - д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной и лечебной работе Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Шишкина Людмила Валентиновна - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения патоморфологии Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Шток Александр Валентинович - канд. мед. наук, врач спинального отделения Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Элиава Шалва Шалвович - д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зав. сосудистым отделением Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Яковлев Сергей Борисович - д-р мед. наук, проф. кафедры детской нейрохирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ведущий научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Ясаманова Альбина Николаевна - д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Яхно Николай Николаевич - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. отделом неврологии научно-исследовательского центра Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

*[9] - лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

АДР - агонисты дофаминергических рецепторов

АД-СЦА - аутосомно-доминантные спиноцеребелляр-ные атаксии

АДФ - аденозиндифосфат

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АОА - атаксия с окуломоторной апраксией

АСБ - атеросклеротическая бляшка

АСВП - акустические стволовые вызванные потенциалы

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АТ - антитромбин

АТФ - аденозинтрифосфат

АХР - ацетилхолиновый рецептор

АЧТВ - активированное частичное тромбопласти-новое время

БА - болезнь Альцгеймера

БАС - боковой амиотрофический склероз

БАТ - биологически активная точка

БОС - биологическая обратная связь

БП - болезнь Паркинсона

БФ - болезнь Фридрейха

БЭС - бессудорожный эпилептический статус

ВААРТ - высокоактивная антиретровирусная терапия

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВКСП - вызванный кожно-симпатический потенциал

ВМВП - вестибулярные миогенные вызванные потенциалы

ВМО - вызванный моторный ответ

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВП - вызванные потенциалы

ВЧД - внутричерепное давление

ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр

ГАМК - γ-аминомасляная кислота

ГБ - головная боль

ГБН - головная боль напряжения

ГГБ - гипническая головная боль

ГрГБ - громоподобная головная боль

ГС - гиперкоагуляционный синдром

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ГЭР - гастроэзофагеальный рефлюкс

ДВВ - диссеминация во времени

ДВИ - диффузионно-взвешенное изображение

ДВП - диссеминация в пространстве
ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДДК - ДОФА-декарбоксилаза

ДЕ - двигательная единица

ДМ - дистрофическая миотония

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПН - диабетическая полиневропатия

ДППГ - доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение

ДРП - денервационно-реиннервационный процесс

ЖЕЛ - жизненная емкость легких ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЗВП - зрительные вызванные потенциалы

ЗЧЯ - задняя черепная ямка

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИЛ - интерлейкин

ИТ - интерференционные токи

КВЧ - крайне высокочастотный

КИМ - комплекс интима-медиа

КИС - клинически изолированный синдром

КК - конечный комплекс

КН - когнитивные нарушения

КоА - кофермент А

КОМТ - катехол-О-метилтрансфераза

КОНГБ - кратковременные односторонние невралгические приступы головной боли

КОНКС - кратковременные односторонние невралгические приступы головной боли с инъецированием конъюнктивы и слезотечением

КРБС - комплексный регионарный болевой синдром

КСВП - кожные симпатические вызванные потенциалы

КТ - компьютерная томография

КФК - креатининфосфокиназа

ЛГ - лечебная гимнастика

ЛИГБ - лекарственно-индуцированная головная боль

ЛП - латентный период

ЛСК - линейная скорость кровотока

ЛФК - лечебная физическая культура

МАО - моноаминооксидаза

МК - мальформация Киари

МКБ-10 - Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МКГБ - Международная классификация головных болей

МКРС - Международная классификация расстройств сна

МНО - международное нормализованное отношение

МПД - межпозвонковый диск

МПЭЛ - Международная противоэпилептическая лига

МР - магнитно-резонансный

МРТ - магнитно-резонансная томография

МЦУ - микроциркуляторный уровень

МЭС - микроэмболический сигнал

НВЛ - неинвазивная вентиляция легких
НеБ - нейропатическая боль

НЕПГБ - новая ежедневная (изначально) персисти-рующая головная боль

НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких НИОТ - нуклеозидные ингибиторы обратной транс-криптазы

НК - начальный комплекс

НМСН - наследственная моторно-сенсорная невропатия

ННИОТ - ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

НСП - наследственные спастические параплегии

ОБМ - основной белок миелина

ОГ - ортостатическая гипотензия

ОМ - оптикомиелит

ОН - оптический неврит

ОП - оперативная память

ОРЭМ - острый рассеянный энцефаломиелит

ОФЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПА - позвоночная артерия

ПВ - протромбиновое время

ПГБ - кластерная (пучковая) головная боль

ПД - потенциал действия

ПДЕ - потенциалы двигательных единиц

ПДФ - продукты деградации фибрина

ПеМП - переменное магнитное поле

ПИТРС - препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

ПМД - прогрессирующая мышечная дистрофия

ПМЛ - прогрессирующая мультифокальная лейко-энцефалопатия

ПНМК - преходящие нарушения мозгового кровообращения

ПНП - полиневропатия

ПНС - периферическая нервная система

ПОВ - положительные острые волны

ПС - протеин С

ПФ - потенциалы фибрилляций

ПЦР - полимеразная цепная реакция

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

РНИФ - реакция непрямой иммунофлуоресценции

РНК - рибонуклеиновая кислота

РПБС - расстройство поведения в быстром сне

РС - рассеянный склероз

РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы

РЭС - резистентный эпилептический статус

СБН - синдром беспокойных ног

СГБ - синдром Гийена-Барре

СГМ - семейная гемиплегическая мигрень

СД - сахарный диабет

СИОЗС - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СМА - спинальная мышечная атрофия

СМТ - синусоидальные модулированные токи

СНВС - слой нервных волокон сетчатки

СОАС - синдром обструктивного апноэ сна

СОЦВ - синдром обратимой церебральной вазокон-стрикции

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита

СПОТ - синдром постуральной ортостатической тахикардии

СРВ - скорость распространения возбуждения

ССВП - соматосенсорные вызванные потенциалы

СХУ - синдром хронической усталости

СЦА - спиноцеребеллярная атаксия

СЭС - судорожный эпилептический статус

ТВЦ - тригеминальные вегетативные цефалгии

ТИА - транзиторная ишемическая атака

ТКДГ - транскраниальная допплерография

ТКДС - транскраниальное дуплексное сканирование

ТМО - твердая мозговая оболочка

ТМС - транскраниальная магнитная стимуляция

УВЧ - ультравысокая частота

УЗ - ультразвуковой

УЗДГ - ультразвуковая допплерография

УЗИ - ультразвуковое исследование

УКН - умеренные когнитивные нарушения

УФ - ультрафиолетовый

УФО - ультрафиолетовое облучение

ФБС - фаза быстрого сна

ФНО - фактор некроза опухолей

ФОС - фосфорорганические соединения

ХВДП - хроническая воспалительная демиелинизи-рующая полиневропатия

ХГБН - хроническая головная боль напряжения

ХМ - хроническая мигрень

ХНМК - хроническая недостаточность мозгового кровообращения

ЦАГ - цитозин-аденин-гуанин

ЦВЗ - цереброваскулярные заболевания

ЦНС - центральная нервная система

ЦПД - церебральное перфузионное давление

ЦСЖ - цереброспинальная жидкость

ЧМТ - черепно-мозговая травма

ЧН - черепные нервы

ЧСС - частота сердечных сокращений

ШКГ - шкала комы Глазго

ЭГБН - эпизодическая головная боль напряжения

ЭКГ - электрокардиограмма, электрокардиография

ЭМГ - электромиограмма, электромиография

ЭМИ - электромагнитное излучение
ЭНМГ - электронейромиография

ЭРГ - электроретинограмма

ЭС - эпилептический статус

ЭССП - эпилептический статус судорожных приступов

ЭхоЭС - эхоэнцефалоскопия

ЭЭГ - электроэнцефалограмма

ЭЭСС - электрический эпилептический статус в фазу медленного сна

AVED (от англ. Ataxia with Vitamin E Deficiency) - атаксия, обусловленная дефицитом витамина Е

CBV - объем мозгового кровотока

FDA (от англ. Food and Drug Administration) - Федеральная служба США, контролирующая производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств

FXTAs (от англ. Fragile X Tremor/Ataxia Syndrome) - сцепленное с полом нейродегенеративное заболевание HLA (Human Leukocyte Antigens) - лейкоцитарные антигены (главного комплекса гистосовместимости) человека

Ig - иммуноглобулин

JC - вирус John Cunningham

MELAS - митохондриальная энцефаломиопатия с лак-тат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами

MERRF (Myoclonus Epilepsia, Ragged Red Fibres) - мио-клонус-эпилепсия с «рваными» красными волокнами

RI - резистивный индекс

SNP - полиморфные участки с однонуклеотидными заменами

SUNA - кратковременные односторонние невралгические приступы головной боли с краниальными вегетативными симптомами SWI (от англ. Susceptibility Weighted Imaging) - взвешенность изображений по магнитной восприимчивости

РАЗДЕЛ I. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Глава 1. Клиническое обследование

А.А. Скоромец, П.Р. Камчатное

Основой неврологического мышления является знание строения и анатомического расположения групп нейронов, выполняющих четко определенные функции, их взаимодействия между собой. Практическое применение этих знаний позволяет выявить нарушения работы нервной системы, установить их характер и степень выраженности, представляя собой основу для формулирования клинического диагноза. Обязательными являются выяснение жалоб больного, детальный сбор анамнеза, тщательное клиническое обследование и анализ полученной информации.

При сборе анамнеза заболевания и проведении неврологического обследования оценивают функции различных отделов нервной системы (высшая мозговая деятельность, органы чувств, равновесие, координация, движение, чувствительность, вегетативно-трофическое обеспечение и т.п.). При анализе каждой жалобы больного (симптома) специалист должен четко осознавать, на состояние какой анатомо-функциональной системы мозга следует обратить внимание. При исследовании неврологического статуса выявляют признаки нарушенных функций. По совокупности признаков формируются клинические синдромы, позволяющие установить топический диагноз. Следующей задачей является определение этиологии и патогенеза поражения нервной системы. Для этого уточняют последовательность и темп возникновения симптомов и признаков болезни, наличие воздействия повреждающих или провоцирующих заболевание факторов. Установить предположительный патогенез необходимо для того, чтобы выработать диагностическую и лечебную стратегию и тактику, в том числе и хирургическую. Чтобы уточнить патогенез поражения нервной системы, следует широко использовать дополнительные методы обследования [исследование цитологического и биохимического состава крови, цереброспинальной жидкости (ЦСЖ); электрофизиологические, нейровизуализационные, ультразвуковые (УЗ) и другие методы]. На их основании проводят дифференциальную диагностику заболеваний, имеющих в той или иной степени сходные клинические проявления. Обследование больного не должно начинаться с изучения результатов дополнительных методов исследования, так как это может уводить диагностическую мысль в ложном направлении, а в соответствии с классическими канонами использовать жалобы и анамнестические сведения.

1.1. ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

При первой встрече врач знакомится с пациентом и выясняет анамнез болезни. В беседе с пациентом следует расположить его к беседе, поощрять желание предоставить необходимую для постановки диагноза информацию о себе. При расспросе активную позицию занимает врач, а не больной, врач должен управлять беседой, направляя ее в нужное русло. Вначале выясняют жалобы пациента на момент беседы. При выяснении жалоб и последующем исследовании неврологического статуса необходимо систематизировать получаемую информацию по анатомо-функциональным отделам нервной системы. Профессиональное мастерство невролога заключается в умении соотносить каждый симптом и признак с определенными структурами нервной системы и их функциями. Это возможно лишь в том случае, если врач четко представляет анатомию и физиологию различных отделов нервной системы. Настоящий клиницист-невролог исследует не рефлексы, а по рефлексам оценивает состояние нейронов, участвующих в их осуществлении. Следовательно, излагая суть клинического исследования нервной системы, целесообразно описать не только саму методику, то есть сообщить, как изучать функцию нейронов, но и объяснить, какие нейронные структуры ее осуществляют.

После того как больной изложит жалобы, следует выяснить хронологию и последовательность их развития, а также наличие возможных факторов, потенциально способных вызвать расстройство нервной системы. Уточняют, какое лечение ранее проводилось и было ли оно эффективным. В последующем при соматическом и неврологическом исследовании приходится возвращаться к анамнезу болезни и жизни (при наличии рубцов на коже, неву-сов, опухолевидных образований, костной мозоли, деформации костей, атрофии мышц, расширенных сосудов и т.п.).

Наряду с анамнезом заболевания выясняют анамнез жизни: особенности протекания перинатального периода (наличие родовой травмы, перенесенных инфекций, развитие моторики и психики, наличие пароксизмальных состояний), половые особенности (у женщин - наличие беременностей, родов, месячного цикла; у мужчин - состояние сексуальной сферы). При предположении о наследственных заболеваниях нервной или мышечной системы необходимо выяснить семейный анамнез. Особенности сбора анамнеза в значительной степени определяются характером жалоб пациента, хотя и не ограничиваются ими.

1.2. ОБЩИЙ ОСМОТР

Объективное обследование начинают с общего осмотра и оценки сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, эндокринной, мочевыделитель-ной, опорно-двигательной систем. Осмотр не должен быть чрезмерно длительным, обременительным как для пациента, так и для врача, более подробно следует останавливаться на тех особенностях пациента, которые имеют непосредственное отношение к причине его обращения за медицинской помощью.

При осмотре кожных покровов обращают внимание на их цвет, тургор, температуру и влажность, наличие невусов и пятен, состояние волосяного покрова, наличие рубцов, складок кожи, следов от инъекций. Следует определить тип телосложения (астенический, гиперили нормостенический), выраженность и распределение подкожного жирового слоя.

При осмотре головы обращают внимание на ее форму, размеры, состояние покровов черепа (наличие припухлостей, ссадин, болезненности при пальпации), состояние глазных яблок (экзофтальм, симптомы «очков» или «глаз енота»), выделение ЦСЖ либо крови из слуховых или носовых ходов. Перкутируя скуловые кости и свод черепа, выясняют наличие болезненности (локальная возможна при травме черепа, а диффузная бывает и при функциональных нарушениях нервной системы).
Исследование позвоночника начинают с оценки положения головы (наклон, ротация), ее подвижности. В положении стоя со сведенными стопами оценивают правильность осанки (наличие физиологических поясничного и шейного лордозов, сколиоза). При жалобе на боль в спине обращают внимание на особенности распределения волосяного покрова в области поясницы (гипертрихоз может сочетаться со *spina bifida* L_V или S_I), локальное расширение подкожных вен. При наклонах поочередно в разные стороны оценивают объем движений в разных отделах позвоночника. Пальпаторно оценивают напряжение и болезненность мышц спины, проводят перкуссию остистых отростков всех грудных и поясничных позвонков.

1.3. ИССЛЕДОВАНИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА

Неврологическое обследование проводят, последовательно оценивая наличие менингеального синдрома, состояние высших мозговых функций, черепных нервов (ЧН), двигательных функций (произвольные движения, координация, мышечный тонус, непроизвольные движения), рефлекторной сферы, чувствительность, вегетативно-трофические функции. Результаты анализа жалоб больного, анамнестические сведения являются основанием для детального исследования тех или иных функций нервной системы.

1.3.1. Менингеальный синдром

К наиболее информативным менингеальным признакам относятся ригидность шейных мышц, симптомы Бехтерева, Кернига и Брудзинского. Диагностическая ценность наиболее высока при одновременном выявлении всех симптомов. Все менингеальные симптомы исследуются в положении пациента лежа на спине. Следует иметь в виду, что затруднения выполнения пассивных движений могут быть вследствие патологии суставов (артрозы, травматические повреждения), а также генерализованного повышения мышечного тонуса (синдром паркинсонизма). Исследование менингеальных симптомов должно проводиться максимально осторожно при подозрении на травматическое поражение шейного отдела позвоночника. Наличие менингеального синдрома требует проведения люмбальной пункции с целью измерения давления ЦСЖ, исследования ее клеточного и биохимического состава. Перед проведением люмбальной пункции следует убедиться в отсутствии смещения структур головного мозга с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографией (МРТ).

1.3.2. Исследование высших мозговых функций

Оценивают настроение пациента, уровень внимания, быстроту и адекватность ответов на вопросы, его поведение, внешний вид. Важно оценить изменение когнитивных функций за время болезни, сравнивая их с преморбидным состоянием.

Основными характеристиками сохранного сознания считаются способность адекватно реагировать на внешние стимулы, сохранность различных типов рефлекторной деятельности, правильная ориентация в окружающей ситуации, месте, времени и собственной личности. Сознание оценивают с точки зрения уровня его активации и содержания, а нарушения могут касаться как его уровня, так и содержания. Сознание считают ясным, если обследуемый находится в состоянии бодрствования, его глаза открыты, он концентрирует внимание, понимает вопросы и адекватно отвечает на них, полностью ориентируется в собственной личности (правильно называет имя, возраст, свой семейный и социальный статус), в окружающей ситуации (знает или может догадаться, где сейчас находится), в месте (правильно называет город, лечебное учреждение) и во времени (называет год, месяц, число, день недели, время суток).

В процессе беседы необходимо исключить состояние спутанности сознания, при котором пациент утрачивает способность мыслить с привычной ясностью и скоростью, концентрировать внимание и запоминать информацию. Наряду с этим нередко возникает продуктивная симптоматика (бред, слуховые и зрительные галлюцинации). Исключительно важно своевременно заподозрить делириозный синдром, при котором возникают психомоторное возбуждение, выраженные эмоциональные расстройства (страх, тревога), расстройства восприятия и памяти (нарушения узнавания окружающих, дезориентировка в окружающем мире), устрашающие зрительные галлюцинации, дезорганизация мышления («перескакивание» в разговоре с предмета на предмет, не относящиеся к делу высказывания), диссомния. Нарушенное мышление, непоследовательная бессвязная речь, двигательное беспокойство в пределах постели в сочетании с грубой дезориентацией в месте, времени и окружающей ситуации, тревогой и растерянностью, быстрой утомляемостью рассматриваются как аментивный синдром. Онейроидный синдром проявляется сценоподобными зрительными фантастическими переживаниями с изменением представления о своей личности. Наличие указанных расстройств или других состояний измененного сознания требует исключения органической природы заболевания, интоксикации психоактивными веществами. С этой целью проводится нейровизуализационное обследование, исследование крови на наличие потенциальных токсинов, необходимым является осмотр психиатром.
Исследование когнитивных функций включает оценку внимания, памяти, счета, речи, письма, чтения, праксиса, гнозиса.

1.3.2.1. ВНИМАНИЕ

Различают фиксацию (концентрацию) внимания, переключение внимания с одного стимула на другой и поддержание внимания (необходимое для выполнения задания без признаков утомления). Концентрацию внимания оценивают, попросив пациента повторить серию цифр или в течение некоторого времени вычеркивать определенную букву, которая написана на листе бумаги в случайном чередовании с другими буквами (так называемая корректурная проба). В норме обследуемый правильно повторяет за исследователем 5-7 цифр и вычеркивает нужную букву без ошибок. Для оценки внимания можно предложить пациенту посчитать до десяти в прямом и обратном порядке; перечислить дни недели, месяцы года в прямом и обратном порядке; расположить буквы, составляющие слово «рыбка», в алфавитном порядке или произнести это слово по звукам в обратном порядке; сообщить, когда среди названных в случайном порядке звуков встречается требуемый, и т.д.

1.3.2.2. ПАМЯТЬ

Исследуют непосредственную (мгновенная, сенсорная), кратковременную (рабочая) и долговременную память. Тесты для оценки непосредственной памяти разнообразны,

могут быть сходными с пробами для исследования внимания и включают немедленное воспроизведение пациентом серии цифр или слов, которые ранее обследуемый не заучивал (просят повторить вслед за врачом серии цифр). Затем предлагают повторить серию цифр, называя их в порядке, обратном тому, в котором они назывались ранее. Здоровый взрослый способен воспроизвести ряд из семи цифр в прямой последовательности и из пяти цифр в обратном порядке. Кроме того, можно предложить пациенту назвать три предмета, не связанных логически друг с другом (например, «стол-дорога-лампа»), и попросить сразу же повторить эти слова.
Для оценки кратковременной памяти исследуют способность заучивать новый материал и вспоминать недавно заученную информацию. Проверяют вербальную и невербальную (зрительную) память с помощью следующих тестов: называют пациенту три простых слова (имя, время суток, предмет одежды) и сразу же просят повторить их. Если больной ошибся, попытки повторяют до тех пор, пока он не назовет правильно все три слова (количество попыток регистрируют), а через 15-20 мин предлагают обследуемому вспомнить эти три слова.

Долговременную память оценивают, расспрашивая пациента об автобиографических, исторических, культурных событиях (конкретные вопросы зависят от уровня образования). Можно предложить назвать дату и место его рождения, место учебы, дату женитьбы/замужества, близких родственников и даты их рождения, хорошо известные исторические даты и географические объекты.

1.3.2.3. СЧЕТ

Оценка счета в клинической неврологической практике обычно ограничивается заданиями на выполнение простых арифметических действий. Серийный счет включает последовательное вычитание семи из 100 либо трех из 30. Отмечают количество ошибок и время, необходимое пациенту для выполнения задания. Ошибки при выполнении теста могут наблюдаться не только при акалькулии, но и при расстройствах концентрации внимания, при апатии, депрессии. Можно предложить решение простых задач на сложение, вычитание, умножение, деление. Также предлагается написать многозначные числа, чтобы выяснить понимание разрядности числа пациентом, и оценивается знание таблицы умножения (автоматизированный счет).

1.3.2.4. СПОСОБНОСТЬ К ОБОБЩЕНИЯМ И АБСТРАГИРОВАНИЮ

При ориентировочной оценке определяется не только тип расстройств исполнительных функций, но и их выраженность. Пациенту предлагают объяснить смысл нескольких известных метафор и поговорок («золотые руки», «не плюй в колодец», «тише едешь - дальше будешь», «волчий аппетит» и т.п.), найти сходство и различия между объектами (яблоко и апельсин, лошадь и собака, река и канал и т.д.).

1.3.2.5. РЕЧЬ

В процессе беседы оценивают понимание обращенной речи (сенсорная составляющая) и воспроизведение речи (моторная составляющая). При обследовании больного важно определить доминантность его полушарий (правоили леворукость). Исследование речи включает оценку автоматизированной речи (называние цифр от одного до десяти, перечисление дней недели, месяцев), способность к повторению речи (повторение вслед за врачом гласных и согласных звуков, оппозиционных фонем - б-п, т-д, з-с), отдельных слов и серий из трех слов, простых фраз и скороговорок. Номинативная функция речи определяется способностью к называнию демонстрируемых предметов. Для оценки понимания устной речи называют предмет (молоточек, окно, дверь) и просят больного указать его в помещении или на картинке. Оценка понимания устных инструкций включает последовательное выполнение одно-, двух- и трехкомпонентных заданий («Покажите вашу левую руку», «Поднимите левую руку и коснитесь пальцами этой руки правого уха», «Поднимите левую руку, коснитесь пальцами этой руки правого уха, одновременно высуньте язык»). Для оценки понимания логико-грамматических структур пациента просят выполнить ряд инструкций, содержащих существительные родительного падежа, сравнительные и возвратные формы глаголов, пространственные наречия и предлоги (показать карандашом ключ, положить книгу под тетрадь, показать, какой предмет более, а какой менее светлый).

Спонтанную речь исследуют при беседе с больным, сборе анамнеза. Обращают внимание на изменения скорости и ритма речи, нарушения мелодичности (диспросодия). Оценивают наличие персевераций и словесных эмболов - непроизвольного многократного повторения отдельных слогов или слов. Возможны фонетические парафазии вследствие упрощения арти-кулярных движений (например, вместо слова «магазин» больной произносит «зизимин»); литеральные (замена одних звуков другими, близкими по звучанию или месту возникновения: «кочка» - «почка»); вербальные (замена одного слова в предложении другим, похожим по звучанию). Также возможны нарушения правил грамматики в предложении - аграмматизмы, когда отдельные члены предложения не согласуются друг с другом, синтаксические структуры сокращаются и упрощаются, однако общий смысл передаваемого сообщения остается сохранным. При параграмматиз-мах слова в предложении формально согласованы, синтаксических структур достаточно, однако общий смысл предложения не отражает реальных взаимосвязей вещей и событий (например, «Сено сушит крестьян в июне»), в результате понять передаваемую информацию невозможно.

Оценка функции письма включает произвольное написание простых слов и фраз, запись под диктовку слов и предложений, списывание предъявленного текста. Для

исследования чтения предлагают прочитать абзац печатного текста и прочитать и выполнить написанную на бумаге инструкцию.

1.3.2.6. ПРАКСИС

Оцениваются плавность, ловкость, точность выполнения спонтанных движений и действий, выполняемых по команде. Нарушение выполнения теста «кулак-ребро-ладонь» (ударить по поверхности стола кулаком, затем ребром ладони, а затем ладонью с выпрямленными пальцами в довольно быстром темпе) позволяет диагностировать наличие моторной (кинетическая, эфферентная) апраксии.

Идеомоторная (кинестетическая, афферентная) апраксия проявляется нарушением тонких дифференцированных движений на противоположной очагу поражения стороне: рука не может принять позу, необходимую для выполнения произвольного движения, приспособиться к характеру предмета, которым выполняются заданные манипуляции (феномен «рука-лопата»). Характерны поиск необходимой позы и ошибки, особенно если отсутствует зрительный контроль, нарушение выполнения простых движений как с реальными предметами, так и при их имитации. Для ее выявления следует попросить пациента высунуть язык, свистнуть, показать, как зажигают спичку (наливают воду в стакан, пользуются молотком, держат ручку, чтобы ею писать, и т.п.), набрать телефонный номер, причесать волосы.

Конструктивная апраксия (пространственная ап-раксия, апрактогнозия) проявляется нарушением координации совместных движений рук, затруднением при выполнении пространственно ориентированных действий (трудно застелить постель, одеться и т.д.). Четкой разницы между выполнением движений с открытыми и закрытыми глазами нет. К этому типу расстройств относится и конструктивная апраксия, проявляющаяся в трудности конструирования целого из отдельных элементов. Пространственная апраксия возникает при локализации очага в зоне стыка теменной, височной и затылочной областей (в зоне угловой извилины теменной доли) коры левого (у правшей) или обоих полушарий головного мозга. При поражении этой зоны нарушается синтез зрительной, вестибулярной и кожно-кинестетической информации и ухудшается анализ координат действия. Тесты, выявляющие конструктивную апраксию, заключаются в копировании геометрических фигур, в изображении циферблата часов с расстановкой цифр и стрелок, в построении конструкций из кубиков. Пациента просят нарисовать трехмерную геометрическую фигуру (например, куб); срисовать геометрическую фигуру; изобразить круг и расставить в нем цифры так, как на циферблате часов. Если больной справился с заданием, просят его по команде расставить стрелки так, чтобы они показывали определенное время.
Регуляторная (идеаторная) апраксия включает нарушения произвольной регуляции двигательной

сферы и проявляется нарушением выполнения сложных движений (выполнение серии простых действий, хотя каждое из них в отдельности больной может выполнить правильно). Сохраняется способность к подражанию (пациент может повторить действия врача), хотя больной не способен составить план последовательных шагов, необходимых для выполнения сложного действия, и не в состоянии контролировать его выполнение. Наибольшие сложности представляет имитация действий с отсутствующими предметами (пациент затрудняется показать, как размешивают сахар в стакане с чаем, как пользуются молотком, расческой и др., тогда как все эти автоматические действия с реальными предметами он выполняет правильно). Начиная выполнять действие, больной переключается на случайные операции, застревая на фрагментах начатой деятельности. Характерны эхопраксия, персеверации и стереотипии. Пациентов также отличает излишняя импульсивность реакций. Регуляторная апраксия возникает при поражении префронтальной коры лобной доли доминантного полушария. Для ее выявления больным предлагают достать спичку из спичечного коробка, зажечь ее, затем потушить и положить обратно в коробок; открыть тюбик с зубной пастой, выдавить столбик пасты на зубную щетку, завинтить колпачок на тюбике с пастой.

1.3.2.7. ГНОЗИС

В зависимости от характера поражения того или иного анализатора различают оптико-пространственную агнозию, аутотопагнозию, менее часто - слуховую, обонятельную и другие агнозии. Для оптико-пространственной агнозии характерна возможность восприятия пространственных признаков окружающей среды и изображений объектов («дальше-ближе», «больше-меньше», «слева-справа», «сверху-снизу») и способности ориентироваться в трехмерном пространстве. Тесты для ее установления включают рисование карты страны (в приблизительном варианте), при невозможности выполнения задания предлагают изображение карты с просьбой приблизительно отметить на ней расположение пяти хорошо известных городов. Оптико-пространственная агнозия может проявляться игнорированием одной половины пространства, обусловленной затруднением восприятия (игнорирование) информации, поступающей из одной половины окружающего пространства, при отсутствии первичного сенсорного (гемиа-нопсии) дефицита. Наиболее распространен феномен игнорирования левой половины пространства при поражении правого полушария головного мозга. Для выявления синдрома игнорирования просят разделить пополам каждую линию разлинованного листа бумаги, при этом больной делит пополам лишь правую половину линий, игнорируя левую. При наличии игнорирования пациент может прочесть лишь текст, расположенный на правой половине страницы.

Аутотопагнозия характеризуется нарушением узнавания частей своего тела, оценки их размеров и расположения по отношению друг к другу. Ее вариантами являются пальцевая агнозия, нарушение распознавания правой и левой половин тела.

Для комплексной оценки состояния высших мозговых функций существует большое количество эффективных комплексов тестов, позволяющих за несколько минут выявить имеющиеся нарушения и ориентировочно определить их выраженность. Вместе с тем полноценную информацию об их состоянии дает развернутое нейропсихологическое тестирование, проведенное квалифицированным специалистом. На результаты тестирования может оказывать влияние эмоциональное состояние больного, что необходимо учитывать при установлении диагноза. Более точные результаты позволяет получить повторное обследование.

1.3.3. Исследование черепных нервов

Из двенадцати пар черепных нервов (ЧН) I, II и VIII являются чувствительными нервами, III, IV, VI, XI и XII - двигательными, V, VII, IX и X - смешанными. Двигательные волокна ЧН иннервируют мышцы глазных яблок, лица, мягкого нёба, глотки, голосовых связок и языка, а чувствительные нейроны обеспечивают чувствительность кожи лица, слизистых оболочек глаза, полости рта, носоглотки и гортани.

1.3.3.1. I ЧЕРЕПНОЙ НЕРВ: ОБОНЯТЕЛЬНЫЙ *(N. OLFACTORIUS)*

Обоняние исследуют как при наличии жалоб на нарушение восприятия запахов, так и без таковых, поскольку нередко сам пациент не всегда осознает наличие расстройств обоняния, подразумевая под ними жалобы на нарушение вкуса. Необходимо выяснить, нет ли у пациента ощущения мнимых запахов (обонятельные галлюцинации), не изменилось ли за последнее время восприятие запахов.

Для проверки обоняния выясняют, различает ли больной известные запахи - кофе, табака, ванили. С этой целью его просят закрыть глаза и определить запах вещества, которое подносят поочередно к правому и левому носовым ходам (второй носовой ход должен быть зажат указательным пальцем). Не следует использовать вещества с резким запахом (например, нашатырный спирт), поскольку они вызывают раздражение рецепторов не столько обонятельного, сколько тройничного нерва. Способность различать запахи у здоровых лиц сильно варьирует, поэтому при тестировании важнее не то, сумел ли пациент по запаху идентифицировать конкретное вещество. Особое клиническое значение приобретает односторонняя утрата обоняния, если ее нельзя объяснить патологией полости носа.

1.3.3.2. II ЧЕРЕПНОЙ НЕРВ: ЗРИТЕЛЬНЫЙ *(N. OPTICUS)*

При сборе анамнеза выясняют, нет ли у пациента изменений зрения, определяют их характер, длительность, другие особенности. Возможны жалобы на кратковременную утрату зрения на один глаз - тран-зиторная монокулярная слепота, или *amaurosis*

fugax, что может быть обусловлено преходящим нарушением кровоснабжения сетчатки. Она описывается больным как «занавес, опустившийся сверху вниз» при ее возникновении и как «поднимающийся занавес» при ее обратном развитии. Обычно зрение восстанавливается за несколько секунд или минут. Остро возникшее и/или прогрессирующее на протяжении 3-4 дней снижение зрения, восстанавливающееся затем в течение нескольких дней/недель и нередко сопровождающееся болью в глазах, характерно для ретробуль-барного неврита. Внезапная и стойкая утрата зрения возникает при переломах костей передней черепной ямки в области зрительного канала; при сосудистых поражениях зрительного нерва и височном артериите. Острота зрения при этом снижена незначительно, но пациенты ведут себя как слабовидящие. «Корковая слепота» возникает в случае поражения коркового отдела зрительного анализатора и характеризуется сохранностью реакций зрачков на свет, так как зрительные пути от сетчатки к мозговому стволу не повреждены. Корковая слепота при билатеральном поражении затылочных долей и теменно-затылочных областей в ряде случаев может сочетаться с отрицанием этого расстройства, ахроматопсией, апраксией содружественными движениями глаз (больной не может направить взор в сторону объекта, находящегося в периферической части поля зрения) и неспособностью зрительно воспринять объекты.

Изменения остроты зрения относятся к компетенции офтальмолога. При преходящих эпизодах нарушения четкости зрения, ограничении полей зрения, наличии фотопсий или сложных зрительных галлюцинаций необходимо детальное исследование всего зрительного анализатора. Самая частая причина преходящих нарушений зрения - мигрень со зрительной аурой. Зрительные расстройства чаще представлены вспышками света или сверкающими зигзагами (фотопсии), мерцанием, выпадениями участка или всего поля зрения. Зрительная аура мигрени развивается за 0,5-1 ч (или менее) до приступа головной боли (ГБ), продолжается в среднем 10-30 мин (не более 1 ч). ГБ при мигрени возникает не позднее чем через 60 мин после окончания ауры. Зрительные галлюцинации по типу фотопсий (вспышки, искры, зигзаги) могут представлять собой ауру эпилептического приступа при наличии патологического очага, раздражающего кору в области шпорной борозды.

Остроту зрения определяет офтальмолог при помощи специального инструментария. При значительном ее снижении можно провести ориентировочное исследование, ограничивающееся счетом пальцев (рука врача располагается на уровне глаз обследуемого). Если и это невозможно, просят больного определить, в каком помещении - в темном либо в освещенном - он находится. Снижение остроты зрения (амблиопия) или полная слепота (амавроз) возникают при поражении сетчатки либо зрительного нерва, при этом исчезает прямая реакция зрачка на свет (за счет прерывания афферентной части дуги зрачкового рефлекса), но остается сохранной реакция зрачка в ответ на освещение здорового глаза (эфферентная часть дуги зрачкового рефлекса, представленная волокнами III ЧН, остается интактной).

Источник KingMed

Поля зрения и их исследование

Сохранность полей зрения определяется состоянием всего зрительного пути (зрительных нервов, зрительного тракта, зрительной лучистости, корко-вой зоны зрения, которая располагается в шпор-ной борозде на медиальной поверхности затылочной доли).

В силу преломления и перекреста лучей света в хрусталике и перехода зрительных волокон от одноименных половин сетчатки в хиазме, правое полушарие ответственно за сохранность левой половины поля зрения каждого глаза. Поля зрения оцениваются раздельно для каждого глаза. Существует несколько методик их ориентировочной оценки.

При поочередной оценке отдельных полей зрения врач сидит напротив больного. Пациент закрывает один свой глаз ладонью, а другим глазом смотрит на переносицу врача. Молоточек или шевелящиеся пальцы передвигают по периметру из-за головы обследуемого к центру его поля зрения и просят больного отметить момент появления молоточка или пальцев. Исследование проводят поочередно во всех четырех квадрантах полей зрения. Описанные методы относятся к ориентировочным, более точно дефекты полей зрения выявляют с помощью специального прибора - периметра.
Монокулярные дефекты полей зрения обычно вызваны патологией глазного яблока, сетчатки или зрительного нерва - иными словами, поражение зрительных путей перед их перекрестом (хиазмой) вызывает нарушение полей зрения только одного глаза, находящегося на стороне поражения. Бинокулярные дефекты полей зрения (гемианопсия) могут быть битемпоральными (у обоих глаз выпадают височные поля зрения, то есть у правого глаза правое, у левого - левое) либо гомонимными (у каждого глаза выпадают одноименные поля зрения - либо левые, либо правые). Битемпоральные дефекты полей зрения возникают при поражениях в области перекреста зрительных волокон (например, поражение хиазмы при опухоли гипофиза). Гомонимные дефекты полей зрения возникают при поражении зрительного тракта, зрительной лучистости или зрительной коры, то есть при поражении зрительного пути выше хиазмы (эти дефекты возникают в противоположных очагу поражения полях зрения: если очаг находится в левом полушарии, выпадают правые поля зрения обоих глаз, и наоборот). Поражение височной доли приводит к появлению дефектов в гомонимных верхних квадрантах полей зрения (контралатеральная верхняя квадрантная анопсия), а поражение теменной доли - к появлению дефектов в гомонимных нижних квадрантах полей зрения (контралатеральная нижняя квадрантная анопсия).

Проводниковые дефекты полей зрения редко сочетаются с изменениями остроты зрения. Даже при значительных периферических дефектах полей зрения центральное

зрение может сохраняться. Больные с дефектами полей зрения, вызванными поражением зрительных путей выше хиазмы, могут не осознавать наличие этих дефектов, в особенности это касается случаев поражения теменной доли.

Глазное дно и его исследование

Оценивают состояние диска зрительного нерва (видимая при офтальмоскопии начальная, интрао-кулярная часть зрительного нерва), сетчатки, сосудов глазного дна. Наиболее важные характеристики состояния глазного дна - цвет диска зрительного нерва, четкость его границ, количество артерий и вен (обычно 16-22), наличие пульсации вен, любые аномалии или патологические изменения: геморрагии, экссудат, изменение стенок сосудов в области желтого пятна (макулы) и на периферии сетчатки.

Отек диска зрительного нерва характеризуется его выбуханием (диск выстоит над уровнем сетчатки), покраснением (сосуды на диске резко расширены и переполнены кровью); границы диска становятся нечеткими, увеличивается количество сосудов сетчатки (более 22), вены не пульсируют, присутствуют геморрагии. Двусторонний отек диска зрительного нерва (застойный сосок зрительного нерва) наблюдают при повышении внутричерепного давления (ВЧД) (объемный процесс в полости черепа, гипертоническая энцефалопатия и др.). Острота зрения первоначально, как правило, не страдает. Если своевременно не устранить повышение ВЧД, постепенно снижается острота зрения и развивается слепота вследствие вторичной атрофии зрительного нерва.

Застойный диск зрительного нерва необходимо дифференцировать от воспалительных изменений (папиллит, неврит зрительного нерва) и ишемиче-ской невропатии зрительного нерва. В этих случаях изменения диска чаще односторонние, типичны боль в области глазного яблока и снижение остроты зрения. Бледность диска зрительного нерва в сочетании со снижением остроты зрения, сужением полей зрения, снижением зрачковых реакций характерны для атрофии зрительного нерва, которая развивается при многих заболеваниях, поражающих этот нерв (воспалительных, дисметаболических, наследственных). Первичная атрофия зрительного нерва развивается при поражении зрительного нерва либо хиазмы, при этом диск бледный, но имеет четкие границы. Вторичная атрофия зрительного нерва развивается вслед за отеком диска зрительного нерва, границы диска вначале нечеткие. Избирательное побледнение височной половины диска зрительного нерва может наблюдаться при рассеянном склерозе. Пигментная дегенерация сетчатки возможна при дегенеративных или воспалительных заболеваниях нервной системы. К другим важным для невролога патологическим находкам при осмотре глазного дна относят артерио-венозную ангиому сетчатки и симптом «вишневой косточки», который возможен при многих ганглиози-дозах и характеризуется наличием белого или серого округлого очага в области макулы, в центре которого расположено вишнево-красное пятно. Его

происхождение связано с атрофией ганглиозных клеток сетчатки и просвечиванием через нее сосудистой оболочки.

1.3.3.3. III, IV, VI ЧЕРЕПНЫЕ НЕРВЫ: ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЙ *(N. OCULOMOTORIUS)*,БЛОКОВЫЙ (N. *TROCHLEARIS)* И ОТВОДЯЩИЙ (N. *ABDUCENS)*

Выясняют наличие истинной диплопии при бинокулярном зрении, при этом необходимо уточнить, как располагаются двоящиеся предметы - по горизонтали или по вертикали. Истинная диплопия исчезает при монокулярном зрении. Монокулярная диплопия возможна при патологии глаз (поражение роговицы, катаракта, кровоизлиянии в стекловидное тело и пр.), а также при истерии. Необходимо выяснить, является диплопия постоянной или выраженность ее меняется в зависимости от времени суток, физических нагрузок (возможно, при миастении), возникает и исчезает вне связи с внешними причинами (обратимая ишемия, экстраневральная компрессия и пр.). Диплопия может маскироваться значительным снижением остроты зрения и наличием скотом.

Осмотр включает оценку размеров зрачков, их симметричность, ширину глазных щелей (птоз при поражении III ЧН, миастении, непроизвольное сокращение мышц при блефароспазме, миотонических синдромах), выявление сходящегося или расходящегося косоглазия. Диагностическую ценность имеет выявление спонтанных расстройств взора, к которым относятся окулогирные кризы (внезапно развивающиеся отклонения глазных яблок вверх, реже - вниз, длительностью от нескольких минут до нескольких часов), взоровый синдром «пинг-понга» (содружественное ритмичное горизонтальное отклонение глазных яблок каждые 2-8 с), окулярный боббинг (быстрые толчкообразные движения глазных яблок вниз с последующим медленным их возвращением в центральное положение при отсутствии горизонтальных движений), окулярный диппинг (медленное отклонение глазных яблок вниз с их быстрым возвращением в исходную позицию при сохранных горизонтальных движениях).
Исследуют прямую (изменение ширины зрачка при изменении его освещенности) и содружественную (изменение ширины зрачка при изменении освещенности другого глаза) реакции зрачков на свет, а также аккомодацию зрачка при слежении за объектом, подносимым к переносице. В норме освещение вызывает миоз, а затемнение глаза - мидриаз; снижение или отсутствие реакции свидетельствует о поражении эфферентного (III ЧН) или афферентого (II ЧН и сетчатка) звеньев зрачкового рефлекса.

Для исследования движений глазных яблок пациента просят, не поворачивая головы, следить за предметом, который держат на расстоянии 1 м от его лица. Объект медленно перемещают по горизонтали вправо, потом влево, затем с каждой стороны вверх и вниз. Оценивают симметричность движений глазных яблок и уточняют, не появилось ли у пациента двоение при взгляде в ту или иную сторону. Важно, что

расстояние между двумя изображениями увеличивается при взгляде в направлении действия паретичной мышцы, а изображение глаза с парализованной мышцей кажется пациенту расположенным более удаленно от центральной позиции. При исследовании конвергенции и дивергенции глазных яблок расположенный посередине между ними объект приближают к лицу и удаляют от него, при слабости соответствующих мышц возникает диплопия по горизонтали в крайних положениях. Для выявления апраксии взора оценивают возможность слежения за объектом и невозможность установки взора, выполняемой по инструкции.

Исследование движений глазных яблок также позволяет выявить наличие нистагма и определить его направление, оценить способность к плавному слежению за перемещающимся объектом и наличие саккад - точных и быстрых движений глазных яблок, возникающих в норме при произвольном взгляде на объект (по команде «посмотрите направо», «посмотрите влево и вверх» и т.д.) или рефлекторно, при внезапном предъявлении зрительного либо звукового стимула, вызывающего установку взора в его сторону. При проведении пробы пациента просят попеременно фиксировать взгляд на кончиках двух указательных пальцев, расположенных на расстоянии 60 см от лица пациента и примерно 30 см друг от друга. Возможно выявление саккадической дисметрии, при которой произвольное перемещение взора сопровождается серией отрывистых толчкообразных движений глаз в виде невозможности настичь объект взором (гипо-метрия) или «проскакивания» взора через цель из-за чрезмерной амплитуды движений глазных яблок (гиперметрия), корригируемые при помощи саккад.

1.3.3.4. V ЧЕРЕПНОЙ НЕРВ: ТРОЙНИЧНЫЙ (N. *TRIGEMINUS)*

При сборе жалоб и анамнеза уточняют наличие зоны сниженной или повышенной чувствительности на лице, приступов спонтанно возникающей боли, зон кожных и слизистых покровов, раздражение которых способно спровоцировать приступ боли (триггерные зоны). Уже на этапе расспроса больного представляется возможным установить нейропатический характер болевого синдрома (спонтанные или спровоцированные легким раздражением приступы боли, которые носят кратковременный, но исключительно интенсивный характер). Необходимо выяснить рисунок распространения боли на кожных покровах. Анамнестические сведения о перенесенных заболеваниях [герпетические высыпания, травма лицевого скелета, сахарный диабет (СД)] являются основанием для проведения последующего направленного обследования.

Болевую, тактильную и температурную чувствительность последовательно проверяют в зонах иннервации всех трех ветвей V ЧН с обеих сторон (используют булавку, мягкую кисточку, холодную поверхность металлического предмета). Поочередно наносят раздражение на симметричные точки в области лба, затем щеки, подбородка (зоны

иннервации I, II и III ветвей соответственно). Для выявления сегментарных нарушений чувствительности раздражение наносят от центральных отделов лица (верхняя губа) к периферии. Следует иметь в виду, что болевые раздражители с большей интенсивностью воспринимаются в периоральной области. С обеих сторон исследуется корнеальный рефлекс, афферентная часть которого представлена ветвями тройничного нерва.

Для исследования функции двигательной порции тройничного нерва оценивают симметричность открывания и закрывания рта (челюсть смещается в сторону ослабленной крыловидной мышцы). Для оценки силы жевательных мышц просят пациента сильно стиснуть зубы и пальпируют *m. masseter* с обеих сторон, а затем пробуют разжать стиснутые челюсти пациента. Силу крыловидных мышц оценивают при движениях нижней челюсти в стороны. Следует учитывать, что асимметрия может быть вызвана не только парезом жевательных мышц, но и нарушениями прикуса вследствие врожденных или приобретенных анатомических особенностей развития лицевого скелета.

1.3.3.5. VII ЧЕРЕПНОЙ НЕРВ: ЛИЦЕВОЙ (N. *FACIALIS)*

При осмотре оценивают симметричность лица (положение лобных сладок, верхних век, носогубных складок, уголков рта) в покое и при физиологических нагрузках (мимические движения). Следует обратить внимание, изменена мимика всей половины лица (признак паралича Белла при поражении периферического нейрона) или только его нижней части (признак поражения центрального нейрона). Большую диагностическую ценность имеет выявление кратковременных непроизвольных мышечных сокращений (миоклонии, фибриллярные подергивания) и тонического мышечного сокращения (лицевые гемиспазм, параспазм и пр., которые могут распространяться и на других группы расположенных близи мышц).

Наиболее ценными функциональными пробами являются наморщивание лба, зажмуривание век (невозможно при поражении VII ЧН - лагофтальм), оскаливание, вытягивание губ в трубочку и надувание щек. При попытке больного зажмурить глаза веки на стороне поражения лицевого нерва не смыкаются, а глазное яблоко отклоняется кверху и кнаружи (симптом Белла). Следует иметь в виду возможность врожденных асимметрий лицевого скелета, которые могут быть расценены как признаки поражения мимической мускулатуры. При проведении функциональных проб в этой ситуации признаки поражения VII ЧН отсутствуют.

Вовлечение в процесс *n. stapedius* сопровождается гиперакузией. При поражении *n. petrosus superficialis major* наблюдаются нарушение слюно- и слезоотделение. Повреждение *chorda timpani*проявляется нарушением вкусовой чувствительности на передних $^{2}/_{3}$ языка. Для ее исследования на язык наносят капельки сладкого, соленого,

нейтрального растворов и выясняют характер возникающих у обследуемого ощущений.

1.3.3.6. VIII ЧЕРЕПНОЙ НЕРВ: ПРЕДДВЕРНО-УЛИТКОВЫЙ (N. *VESTIBULOCOCHLEARIS)*

Поражение слуховой порции сопровождается одноили двусторонним снижением слуха и/или ощущением ушного шума. Необходимо выяснить, имеются одноили двусторонние нарушения, носят они постоянный или меняющийся характер, имеется ли тенденция к прогрессированию. Нарушение функции вестибулярной порции приводит к возникновению системного головокружения. Следует уточнить направление ощущения вращения, его связь с провоцирующими факторами [изменение положения головы, пребывание в движущемся транспорте, перемена артериального давления (АД)], наличие сопутствующих симптомов (поражение других ЧН, вегетативные нарушения).

Ориентировочно состояние слуха можно оценить на основании распознавания шепотной речи. Точное выяснение характера и степени нарушений слуха и установление его причины требует участия отоларинголога и инструментального обследования. Жалобы на головокружение требуют исследования спонтанного нистагма. Для этого обследуемый фиксирует взор на объект в 60-80 см от лица, который медленно поочередно перемещают вправо-влево и вверх-вниз.

Обследование проводят в прямом положении головы, при поворотах ее в стороны, запрокидывании. Оценивают характеристики (направления, амплитуда, вовлеченность одного или обоих глазных яблок) нистагма. Возможны толчкообразный (клонический, направление которого определяют по направлению его быстрой фазы) и маятникообразный (качатель-ный, сопровождающийся осциллопсией - дрожанием и расплывчатостью изображения) варианты нистагма. Следует иметь в виду возможность врожденного нистагма, не сопровождающегося головокружением и другими неврологическими расстройствами.

Проводятся координаторные (пальценосовая, пяточно-коленная, Ромберга, Унтербергера и пр.) и калорические пробы, тесты Хальмаги, Дикса-Холл-пайка. Многим больных требуется углубленное инструментальное вестибулологическое обследование.

1.3.3.7. IX И X ЧЕРЕПНЫЕ НЕРВЫ: ЯЗЫКОГЛОТОЧНЫЙ *(N. GLOSSOPHARYNGEUS)* И БЛУЖДАЮЩИЙ *(N. VAGUS)*

При поражении больной предъявляет жалобы на нарушение глотания, изменение голоса. Обращают внимание на тембр и звучность голоса. При нарушении функции голосовых связок голос становится хриплым и слабым (вплоть до афонии). Нарушение функции мягкого нёба, недостаточно прикрывающего вход в полость носоглотки во время фонации, вызывает гнусавый оттенок голоса (назолалия). Выясняют наличие

нарушений глотания, которые могут варьировать от затруднения (дисфагия) до невозможности (афагия) глотать, также снижение громкости голоса (дисфония).

Осмотр включает оценку симметричности положения мягкого нёба и язычка в покое и при фонации, наличие атрофий нёбной занавески.

Поочередно с обеих сторон, раздражая нёбную занавеску, исследуют нёбный и глоточный рефлексы, которые угасают при поражении периферического мотонейрона (обычно при одностороннем поражении) или повышаются с обеих сторон при поражении центрального мотонейрона (бульбарный и псевдо-бульбарный синдромы соответственно). Для псевдо-бульбарного синдрома характерны наличие рефлексов орального автоматизма, повышение нижнечелюстного рефлекса, реже - насильственный смех и/ или плач.

1.3.3.8. XI ЧЕРЕПНОЙ НЕРВ: ДОБАВОЧНЫЙ (N. *ACCESSORIUS)*

Поражение проявляется гомолатеральным опущением плеча и смещением лопатки вниз и латерально.

При исследовании пациента просят форсированно повернуть голову в сторону и немного вверх, противодействуя этому движению давлением на его нижнюю челюсть. Также больного просят поднять плечи вверх, оказывая сопротивление этому движению. Пробы позволяют выявить слабость пораженной мускулатуры.

1.3.3.9. XII ЧЕРЕПНОЙ НЕРВ: ПОДЪЯЗЫЧНЫЙ

(N. HYPOGLOSSUS)

Поражение сопровождается нарушением функций языка - затруднением произношения, перемещения пищи в полости рта.

При осмотре оценивают форму языка, при поражении периферического мотонейрона развиваются мышечная атрофия и фасцикулярные подергивания (как правило, односторонние). Исследуют положения языка в полости рта и при высовывании. В норме язык расположен по средней линии, при поражении отклоняется в сторону паретичной мышцы. Могут возникать нарушения артикуляции (дизартрия).

1.3.4. Исследование произвольных движений

При расспросе необходимо выяснить наличие мышечной слабости, уточнить, в каких мышцах она присутствует и насколько выражена, в какой степени затрудняет выполнение тех или иных функций (ходьба, поднятие тяжестей, выполнение таких точных движений, как прием пищи, одевание, расчесывание волос). Следует обратить внимание на положение туловища во время ходьбы, усилия, необходимые для ее инициации и остановки, длину шага, наличие физиологических синкинезий. Оценивают, насколько широко больной расставляет при ходьбе ноги, отрывает ли пятки от пола, не «подволакивает» ли одну ногу. Предлагают пациенту выполнить

повороты во время ходьбы и обращают внимание, насколько легко и с какой точностью они выполняются.

В случае вероятности наличия пареза следует ориентировочно предположить, с поражением каких структур нервной системы он может быть связан. Пациент нередко может описывать мышечную слабость как ощущение неловкости, онемения и пр., что требует углубленного детализированного опроса. Нередко больной как проявление слабости определенной группы мышц расценивает ограничение движений вследствие локальной болезненности. Следует различать наличие слабости в определенной мышце или группе мышц и общую слабость, не связанную с нарушением системы реализации произвольных движений. Детального расспроса требует жалоба на повышенную утомляемость, четким критерием которой является нарастание мышечной слабости после выполнения однотипных движений и восстановление силы после отдыха. Необходимо выяснить временную динамику имеющихся жалоб на слабость (время возникновения, остроту развития, влияние таких внешних факторов, как нагрузка, изменение окружающей температуры, прием тех или иных лекарственных препаратов).
При осмотре оценивают объем, точность, плавность движений при выполнении простых проб (манипуляции с крупными и мелкими предметами, ходьба, в том числе на носках и пятках). Исследуют симметричность развития мускулатуры, ее соответствие возрасту, физическому развитию, характеру трудовой деятельности. Точное представление позволяет получить измерение окружности конечностей, при этом следует учитывать возможность физиологических асимметрий вследствие неравномерного развития мышц (они крупнее на толчковой ноге, ведущей руке). Выявляются мышечные гипоили атрофии, проявляющиеся несоответствием мышечной массы определенных отделов туловища или конечностей симметричным участкам, выраженными отличиями мускулатуры проксимальных и дистальных отделов конечностей. Выраженность гипотрофий может маскироваться толстым слоем подкожно-жировой клетчатки. Реже наблюдаются мышечные гипертрофии вследствие чрезмерного развития мускулатуры или псевдогипертрофии, обусловленные избыточным развитием в мышцах соединительной или жировой ткани (при некоторых формах врожденных мышечных дистрофий).

Следует обращать внимание на наличие фасци-кулярных подергиваний - спонтанных, хаотичных, видимых глазу сокращений мышечных волокон, не сопровождающихся движениями конечности при поражении периферического мотонейрона. Возможны миокимии - длительное волнообразное сокращение мышцы или группы мышц, вызванное одновременным или последовательным сокращением множества двигательных единиц (ДЕ). Миоклонии - хаотичные нерегулярные быстрые сокращения отдельных мышц.

1.3.4.1. ГИПЕРКИНЕЗЫ

При сборе анамнеза необходимо выяснить характер, частоту возникновения, стереотипность распространения гиперкинезов. Особое значение имеет установление факторов, с воздействием которых совпадает по времени первое появление гиперкинезов, а также факторов, провоцирующих насильственные движения или облегчающие их [наличие стрессовых факторов, прием психоактивных препаратов или лекарственных средств, оказывающих прямое или опосредованное воздействие на центральную нервную систему (ЦНС), связь гиперкинезов с актом движения и пр.]. Следует выяснить наличие соматических заболеваний (поражение печени, почек, хронические воспалительные заболевания), а также наличие гиперкинезов и других заболеваний ЦНС у ближайших родственников. Важно установить, способен ли пациент, и если способен, то в какой степени и на какой период времени, устранить имеющиеся гиперкинезы.

При осмотре следует определить распространенность движений (ограничиваются отдельной мышечной группой, расположенными вблизи группами мышц, мускулатурой половины туловища, возникают в отдаленных друг от друга мышцах). Оцениваются ритмичность или неритмичность гиперкинезов. Диагностическую ценность имеет связь гиперкинезов с эмоциональным состоянием пациента, в связи с чем осмотр целесообразно проводить через некоторое время после знакомства, когда пациент адаптируется к новой для него обстановке. Исследование возможно проводить в условиях отвлечения внимания (выполнение простых арифметических заданий, ответы на вопросы врача и пр.).

1.3.4.2. МЫШЕЧНАЯ СИЛА

Ориентировочное исследование мышечной силы начинают с выяснения того, может ли обследуемый осуществлять активные движения в различных суставах и в каком объеме совершаются эти движения. Следует исключить связь ограничения движений с локальным поражением опорно-двигательного аппарата (патология суставов, мышечные контрактуры). Оценивают возможность удержания вытянутых перед собой рук (проба Барре) или согнутых в коленных и тазобедренных суставах ног у лежащего на спине обследуемого (проба Мингаццини-Барре). Для оценки мышечной силы пациента просят выполнить движение, требующее сокращения определенной мышцы/группы мышц, зафиксировать позу и удерживать мышцу в положении максимального сокращения, преодолевая сопротивление исследующего. Сила поочередно исследуется в различных мышечных группах, проводится сравнение симметричных групп мускулатуры, в мелких и крупных суставах. Полуколичественная оценка выраженности парезов проводится на основании соответствующих шкал, более точная - при помощи динамометрии. При исследовании мышечной силы следует принимать во внимание физическое развитие обследуемого, его возраст, соматическое состояние.

Для выявления повышенной утомляемости используют нагрузочную пробу с повторением интенсивных стереотипных движений (сжимание-разжимание пальцев кистей рук, зажмуривание и открывание глаз, жевательные движения, приседания). Проба считается положительной при снижении силы мышечных сокращений после нагрузки.

1.3.4.3. МЫШЕЧНЫЙ ТОНУС

При повышении мышечного тонуса в отсутствие парезов пациент предъявляет жалобы на затруднение движений, ощущение скованности в них («трудно переставлять ноги», затруднены быстрая ходьба, подъем по ступенькам, выполнение мелких движений).

Тонус мышц исследуют, выполняя повторные противонаправленные пассивные движения в суставах в условиях максимального расслабления мышц (если ему это не удается, пытаются отвлечь его разговором, выполнением заданий - счет в уме, рассказ). Для повышение точности результатов пробы исследующий фиксирует конечность, чтобы избежать непроизвольного сокращения мышц. При поражении центрального мотонейрона наблюдается повышение тонуса по спастическому типу, для которого характерно его преобладание в сгибателях и прона-торах руки и разгибателях наружных ротаторов ноги. Выраженность повышения тонуса может различаться в положениях стоя и лежа (тонус повышается при стоянии, ходьбе). Длительно существующее повышение тонуса вследствие центрального пареза приводит к формированию позы Вернике-Манна. Характерно максимальное сопротивление в начале движения и уменьшение - при продолжении (симптом «складного ножа»). При поражении периферического мотонейрона имеет место мышечная гипотония (атония), которая может сопровождаться переразгибанием в суставах.

Мышечная ригидность при поражении экстрапирамидной системы характеризуется равномерным повышением тонуса мышц агонистов и антагонистов. Проявляется феноменом «восковой пластичности» (равномерное и не зависящее от скорости движения сопротивление мышцы на всех этапах пассивного движения) и симптомом «зубчатого колеса» (ритмичное изменение степени ригидности, проявляется ощущением прерывистого, ступенеообразного сопротивления при пассивных движениях).

Паратонии (противодержание) заключаются в непроизвольном напряжении мышц-антагонистов в ответ на попытку совершения пассивного движения в конечности, при этом степень мышечного сопротивления прямо пропорциональна прилагаемым усилиям. Возможно ложное представление о преднамеренном препятствовании больного осмотру.

1.3.5. Исследование координации движений

При сборе жалоб необходимо выяснить наличие жалоб на нарушение координации, точности выполнения движений, дрожания. Следует определить, присутствуют ли другие жалобы, в частности на головокружение. Проводится исследование возможности поддержания позы или положения отдельной конечности, способности выполнения точных движений, их плавности, соразмерности, наличия дополнительных движений.

При осмотре могут выявляться нарушения походки (отклонения при ходьбе от прямой линии, ходьба с широко расставленными ногами, затруднения при прохождении вблизи от расположенных рядом предметов и пр.). Обращают на себя внимание трудности при выполнении действий с обиходными предметами (нахождение дверной ручки, спинки стула, сложности при расстегивании пуговиц и пр.). Возможно изменение речи. При исследовании мышечного тонуса выявляется гипотония. Часто у больного с расстройствами координации движений выявляются различные варианты нистагма.

Для выявления нарушений точности движений (атаксия) проводятся пальценосовая и пяточно-коленная пробы, при выполнении которых наблюдается мимопопадание. Одновременно возможно выявление интенционного тремора, который отсутствует в покое, является низкочастотным, нерегулярным и усиливается по мере приближения к объекту. При определенных условиях, при поражении мозжечка тремор приобретает характер порхающего (астериксис). Нарушение способности к совершению быстро сменяющихся противоположных по направлению движений расценивается как адиадохокинез. Для выявления нарушения физиологических синер-гий используют пробы Стюарта-Холмса, Бабинского, Шильдера. Исследование ходьбы включает пробы Бабинского (с закрытыми глазами обследуемый делает 8-10 шагов вперед и назад) и Унтербергера (маршевая ходьба на месте), в норме при повторении движений обследуемый возвращается в исходное положение, при одностороннем поражении вестибулярного анализатора с каждым проходом больной отклоняется в одну и ту же сторону от исходной позиции.
Для исследования возможности поддерживать позу используется проба Ромберга. О наличии координаторных нарушений свидетельствует отклонение в одну сторону. Проведение усложненной пробы Ромберга (с запрокинутой головой, поставив одну стопу впереди другой и пр.) при клиническом осмотре, как правило, нецелесообразно.

Проведение тестов для исследования координации проводится с открытыми и закрытыми глазами. Уменьшение выраженности атаксии при включении зрительного контроля, в частности невозможность поддержания позы с закрытыми глазами, характерно для сенситивной атаксии. Наоборот, в том случае если контроль зрения не

облегчает выполнения проб, более высока вероятность мозжечкового происхождения атаксии.

1.3.6. Исследование рефлексов

Наибольшей диагностической ценностью обладает исследование физиологических глубоких (на растяжение мышц) и поверхностных (кожных) рефлексов. Исследование глубоких рефлексов включает вызывание ахилловых, коленных с нижних конечностей и карпо-радиальных, с бицепса и трицепса - с верхних. Рефлексы вызываются поколачиванием неврологическим молоточком, удары наносятся с равной силой справа и слева. При исследовании необходимо добиться максимального расслабления испытуемого. Для исключения непроизвольного торможения рефлексов следует отвлечь внимание обследуемого разговором или выполнением какого-либо действия (счет в уме, растягивание пальцев сведенных рук, сжимание челюстей). Интенсивность вызываемых рефлексов различна, поэтому большое внимание уделяется их симметричности, сопоставимой выраженности в проксимальных и дистальных отделах конечностей.

При повышенных рефлексах возможно возникновение стойких ритмичных повторных сокращений мышц. Их аналогом является возникновение клонуса (чаще всего - стопы или коленной чашечки, реже - кисти), возникающего при резком растяжении сухожилия и проявляющегося непроизвольным ритмичным сокращением соответствующих мышц.
Из кожных рефлексов наиболее важны брюшные и подошвенные, также возможно исследование кре-мастерных и анальных рефлексов, хотя их диагностическая значимость не всегда высока. Штриховое раздражение передней брюшной стенки, направленное от периферии к центру, вызывает сокращение ее мускулатуры (брюшные рефлексы). Диагностическое значение имеет их одностороннее снижение на стороне центрального пареза. Двустороннее снижение наблюдается при слабости мускулатуры брюшного пресса у повторно рожавших женщин, при абдоминальном типе ожирения. Раздражение наружного края стопы в норме вызывает сгибание ее пальцев (подошвенный рефлекс).

Наиболее постоянными патологическими стопными рефлексами, возникающими при поражении центрального мотонейрона, являются рефлексы Бабинского (медленное разгибание I пальца и легкое веерообразное расхождение остальных пальцев стопы при раздражении подошвенной поверхности), Оппенгейма (разгибание I пальца стопы у лежащего на спине пациента при проведении пальцами по тибиальной поверхности голени), Гордона (разгибание пальцев стопы при интенсивном сжимании икроножной мышцы), Россолимо (сгибание пальцев стопы при отрывистом поколачивании дистальных фаланг). При центральном парезе на руке вызывается верхний рефлекс Россолимо (сгибание дистальной фаланги пальцев кисти при поколачивании по

ладонной поверхности). Разгибательные рефлексы являются нормальными для детей до 3 лет.

К патологическим относятся рефлексы орального автоматизма - хоботковый (сокращение круговой мышцы рта и вытягивание губ при легкой перкуссии губ), Карчикяна (аналогичная реакция при приближении пальца к губам пациента), ладонно-подборо-дочный Маринеску-Радовичи (подтягивание кверху кожи подбородка при штриховом раздражении кожи ладони).
При центральном параличе появляются защитные рефлексы, наиболее постоянный - Мари-Фуа-Бехтерева (сгибание в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах).

1.3.7. Исследование чувствительности

При расспросе больного необходимо точно выяснить характер имеющихся нарушений чувствительности - наличие болевого синдрома, снижения чувствительности (гипоили анестезия), повышенной чувствительности. Жалобы на болевые ощущения требуют выяснения причин их возникновения (перенесенная травма, интоксикации, связь с двигательным актом и пр.), позволяют заподозрить локальный патологический процесс и провести клиническое исследование предполагаемой области поражения (пальпация, исследование функций сустава, мышц). Выявление соматических заболеваний (СД и пр.) может рассматриваться в качестве причины болевого синдрома, направляя в верное русло диагностический поиск. Спонтанное появление боли, ее неприятный, трудно описываемый характер, возникновение при нанесении слабого раздражения позволяют заподозрить наличие нейропатического болевого синдрома. Диагностическую ценность имеют клинические характеристики боли - продолжительность, иррадиация, наличие сопутствующих симптомов (локальные двигательные, вегетативные нарушения). Важно, насколько пациент в состоянии различать характер раздражителя, его локализацию и интенсивность. При оценке интенсивности болевого синдрома необходимо учитывать их выраженный субъективный характер, что требует учета эмоционального состояния пациента при описании своих ощущений. Большое значение имеет тот факт, что больной может связывать наличие болевых ощущений, их возникновение со значимыми, по его мнению, факторами, которые, однако, могут не состоять в причинно-следственной связи с имеющимися ощущениями. Диагностика болевого синдрома может быть затруднена сопутствующими речевыми нарушениями, когнитивным снижением, психическими расстройствами, угнетением сознания. В этой ситуации предположить наличие боли можно на основании двигательных (в том числе - мимических) или речевых реакций на внешние раздражители.
Исследование чувствительности включает определение восприятия наносимых раздражителей различной модальности. Во избежание ложных результатов вследствие адаптации исследуемого к раздражителям, его утомляемости обследование должно быть проведено в сжатые сроки. При обследовании выявляются локальные изменения

кожных покровов и подлежащих тканей (мышечные уплотнения, новообразования). Часто боль выявляется в периартикулярных областях, что характерно для мышечно-скелетных болевых синдромов. Исследуется болезненность при пальпации точек выхода на поверхность нервных стволов или в местах их прилегания к костям. Исследование отдельных видов чувствительности желательно проводить при закрытых глазах пациента. При нанесении раздражителя определенной модальности следует избегать воздействия других раздражителей.

Болевую чувствительность исследуют с помощью нанесения уколов острым предметом (игла), не вызывающим травматизацию кожных покровов. В зависимости от предполагаемого уровня поражения чувствительной системы раздражители наносятся в симметричные отделы конечностей туловища, в зоны иннервации расположенных вблизи дерматомов, участков кожных покровов, расположенных в проксимальных и дистальных отделах конечностей, верхних и нижних отделах туловища и пр. Обследуемый в норме способен четко локализовать раздражитель и охарактеризовать его как болевой (в отличие от нанесения укола тупым предметом). При исследовании может быть выявлена как гипо-, так и гипералгезия.

Температурную чувствительность исследуют поочередным приложением прохладных (не выше 25 °C) и теплых (32-40 °C) раздражителей (термоэлемент, пробирки с водой, неврологический молоточек). Здоровый человек способен различать разницу в 2 °C.
Тактильная чувствительность оценивается при помощи легких прикосновений клочком ваты или кисточки. Обследуемый должен сообщить, ощущает он прикосновение или нет. Снижение тактильной чувствительности возможно при гиперкератозе, избыточном оволосении, что не является признаком патологии.

Мышечно-суставное чувство исследуется при сгибании и разгибании фаланг пальцев кистей и стоп при закрытых глазах обследуемого. Здоровый человек способен различать перемещение на угол в 1-2°. При невозможности выполнить данную пробу увеличивается амплитуда пассивных движений, если и эта проба невыполнима, производятся движения в более крупных суставах.

Вибрационная чувствительность исследуется при помощи низкочастотного (64-128 Гц) камертона, ножку которого прикладывают в областях костных выступов пальцев рук и ног, на лодыжках, надколенниках, костях таза, лучевой и локтевой костях, ключице, черепе. При нанесении раздражителя обследуемый должен сообщить о возникновении у него соответствующих ощущений. Умеренное снижение вибрационной чувствительности наблюдается у пожилых лиц, не страдающих заболеваниями нервной системы.

При предположении о наличии у больного нарушений чувствительности вследствие поражения ЦНС проводится исследование сложных видов чувствительности. Для исследования дискриминационной чувствительности раздражители одновременно

наносятся на близко расположенные участки поверхности тела. Поочередно наносят одно или одновременно два раздражения, попросив пациента сообщать, сколько раздражений он ощущает. Оценивается порог дискриминационной чувствительности - минимальное расстояние между местами нанесения раздражения, при котором различаются два раздражителя. Чувство локализации оценивают нанесением тактильного раздражения на разные участки тела, при этом обследуемый должен определить место прикосновения. Исследование стереогноза (трехмерно-пространственного чувства) оценивают на основании способности узнавать знакомый предмет на ощупь без контроля зрения. Для исследования двухмерно-пространственного чувства предлагают с закрытыми глазами определить начерченную тупым предметом на коже букву или цифру.

1.3.8. Исследование вегетативной нервной системы

Задачей исследования является выявление нарушений, обусловленных поражением периферических отделов вегетативной нервной системы или надсег-ментарного аппарата, выяснение преимущественной направленности расстройств (преобладание симпатического или парасимпатического отдела). Более детальное обследование с использованием широкого спектра функциональных нагрузочных проб может быть использовано при проведении профессионального отбора, при наблюдении за состоянием здоровья отдельных групп испытуемых, в частности спортсменов.

При выяснении жалоб больного и сборе анамнеза необходимо выяснить наличие системных [колебания АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), дыхательных движений] и локальных (местные нарушения потоотделения, изменение температуры и окраски кожных покровов и пр.) нарушений. Особое значение имеет выявление факторов, с воздействием которых возможно связать появление указанных расстройств - характер эмоциональных и физических нагрузок, воздействие стрессов, гормональные изменения, перенесенные соматические заболевания. Следует уточнить наличие вредных привычек, особенности пищевого рациона, прием психоактивных препаратов. В процессе беседы необходимо установить наличие эмоциональных нарушений, в частности в какой степени они сочетаются с вегетативными нарушениями, какова специфика аффективных нарушений (тревожность, снижение настроения, астения), представление о клинической картине имеющихся расстройств дополняют сведения об особенностях сна (трудности засыпания, инсомния, гиперсомния и пр.). Следует целенаправленно выяснить жалобы, касающиеся деятельности внутренних органов, - наличие ощущения одышки, сердцебиения, особенности мочеиспускания и дефекации, эректильной функции у мужчин. В том случае если предъявляемые жалобы свидетельствуют о наличии нарушений со стороны вегетативной нервной системы, следует установить их перманентный или пароксизмальный характер, в последнем случае важную роль играет выявление провоцирующих факторов, однако диагностическую ценность имеет и их отсутствие.

При внешнем осмотре больного для выявления вегетативных нарушений следует обратить внимание на его поведение - наличие беспокойства, тревожности, возбуждения. Диагностическую ценность имеет состояние зрачков и глазных щелей, в частности наличие синдрома Бернара-Горнера (птоз, миоз и энофтальм) или обратного ему синдрома Пурфюр дю Пти. Осмотр также позволяет выявить избыточное или недостаточное потоотделение, изменение окраски кожных покровов (гиперемия, цианоз), их частую смену в процессе осмотра.

Клиническое обследование включает измерение АД и ЧСС. Исследование проводится в покое и при проведении функциональных проб (ортостатическая и клино-ортостатическая, Вальсальвы, Ашнера-Даньини, тест с гипервентиляцией). Указанные пробы позволяют с высокой долей вероятности выявить преобладание симпатического или парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Диагностическую ценность имеет исследования потоотделения, которое позволяет выявить локальные его изменения [вероятно, обусловленные очаговым поражением образований периферической нервной системы (ПНС)] и генерализованные, обусловленные дисфункцией надсегментарных структур. Исследование проводится с использованием физи-кальных методов (осмотр, пальпация), также возможна регистрация кожного сопротивления. Локальные и генерализованные нарушения вегетативных функций могут быть подтверждены результатами исследования дермографизма.

Серьезную проблему представляет собой проведение дифференциальной диагностики между нарушениями функции вегетативной нервной системы и соматическими заболеваниями. Вместе с тем вероятность сочетания неврологических расстройств и заболеваний внутренних органов достаточно высока, что требует полноценного обследования пациента с целью исключения серьезных соматических заболеваний. В первую очередь дифференциальная диагностика проводится с эндокринными заболеваниями [поражение щитовидной и поджелудочной желез, пубертатный и климактерический периоды и др.), патологией сердечно-сосудистой системы (нарушения сердечного ритма и проводимости, артериальная гипертен-зия (АГ) и пр.], заболеваниями мочевыделительной системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что требует участия целого ряда специалистов и проведения соответствующего инструментально-лабораторного обследования. Не менее серьезную проблему представляет разграничение органических заболеваний нервной системы и/или внутренних органов и психических и эмоциональных расстройств. Ситуация осложняется возможностью развития у больного как соматического, так и душевного заболевания, что требует участия в лечебно-диагностическом процессе психотерапевта или психиатра.

1.3.9. Обследование пациента, находящегося в бессознательном состоянии

Особенностью обследования пациента с угнетением сознания является отсутствие с ним речевого контакта, в связи с чем анамнестические сведения, информация о развитии настоящего заболевания могут быть ограничены или отсутствовать полностью. Основные данные о состоянии пациента и предположения о наличии того или иного заболевания могут быть сделаны лишь на основании результатов детального клинического и углубленного инструментально-лабораторного обследования пациента. Задачей обследования является выяснение причины угнетения сознания - непосредственное поражение вещества головного мозга, соматические заболевания, воздействие внешних факторов (в первую очередь - интоксикации нейротропными ядами). Выявление очагового неврологического дефицита позволяет предположить первичное структурное поражение головного мозга. Исследование степени нарушения витальных функций позволяет решить вопрос о необходимости проведения реанимационных мероприятий и их объеме. Исключительное значение имеет тщательное обследование находящегося в бессознательном состоянии, проводимое с целью констатации смерти головного мозга. Это имеет принципиальное значение для принятия решения о целесообразности дальнейшего проведения реанимационных мероприятий, а также при рассмотрении больного в качестве потенциального донора органов для последующей трансплантации. Снижение уровня бодрствования, как правило, является следствием поражения мозгового ствола как первичного (инсульт, травматическое повреждение и пр.), так и вторичного (отек и дислокация головного мозга) характера. Информация о причине его развития, наличии и выраженности других симптомов поражения диэнцефально-стволовых отделов, их динамика во времени позволяют составить суждение о характере патологического процесса.

Исключительно важно получение сведений об обстоятельствах развития состояния угнетения сознания, темпе его развития, заболеваниях, которыми страдал пациент. Следует выяснить, имели ли место судорожные приступы, резкое снижение АД и ЧСС, гипертермия (в этой ситуации можно предположить наличие генерализованного инфекционного процесса или поражение головного мозга и его оболочек), хроническая почечная или печеночная недостаточность (могут вести к постепенному развитию бессознательного состояния). Большое значение имеют информация о лекарственных препаратах, принимаемых пациентом, в особенности сахароснижающих, антигипертензивных, антитромбоцитарных, диуретиков, психоактивных (снотворных, антидепрессантов, нейролептиков), а также сведения о его склонности к злоупотреблению алкоголем, токсикомании. Эта информация может быть получена от очевидцев развития заболевания или близких больному лиц. Особо важно уточнить наличие у пациента эпилепсии с генерализованными приступами, АГ, СД, заболеваний сердца с нарушениями его ритма и проводимости, а также связь

возникновения нарушений сознания с перенесенной травмой, в том числе внутренних органов, сопровождающейся кровотечением.

При осмотре необходимо исключить признаки травмы на туловище и/или конечностях (кровотечения, кровоподтеки, гематомы), а также на голове. Признаками перелома костей черепа могут быть симптом Бэттла (гематома в области сосцевидного отростка), кровоизлияние в окологлазничную клетчатку (симптом очков, «глаза панды»), назорея или оторея. Следы свежего прикуса языка, щеки могут свидетельствовать в пользу эпилептического судорожного приступа. Значения имеют следы от повторных венепункций различной давности, расположенных не только в проекции кубитальных вен (высокая вероятность внутривенного введения наркотических препаратов, ассоциированного с ним септического состояния). Розовая или алая окраска кожных покровов характерна для отравления угарным газом и цианистыми соединениями, желтушная - для заболеваний печени, желтовато-пепельный оттенок кожи с белесоватым оттенком на губах - для уремии, резкая бледность - для анемии, кровотечения, артериальной гипотензии, синюшная с черно-синим оттенком - для отравления метгемоглобинобразующими ядами. Гипертермия может указывать на наличие воспалительного процесса, а снижение температуры тела - на отравление психотропными препаратами.
Тщательного подхода требует оценка глубины утраты сознания. В основе ее лежит исследование сохранности реакции пациента на внешние раздражители (вербальные, тактильные, болевые и пр.). Последовательно оценивая состояние различных отделов нервной системы, можно достаточно точно определить степень нарушения рефлекторной деятельности и мониторировать ее в процессе лечения. Оптимальным для этого является использование шкалы комы Глазго (ШКГ), представляющей собой унифицированный полуколичественный инструмент. Использование только описательных характеристик состояния пациента носит характер субъективной оценки и не всегда точно отражает истинное состояние больного.

Состояние угнетенного состояния - ургентная ситуация, требующая неотложной оценки состояния витальных функций и решения вопроса об объеме проведения жизнеспасающих мероприятий. В связи с этим требуется исследование состояния функции внешнего дыхания, включая частоту дыхательных движений и его ритмичность. Возможно дыхание Чейна-Стокса (периодическое дыхание), характеризующееся сериями постепенно увеличивающихся, а затем уменьшающихся по частоте и глубине вдохов, которые чередуются с периодами поверхностного дыхания или кратковременными его остановками. Периоды гиперпноэ длиннее, чем периоды апноэ, увеличение длительности периода апноэ - угрожающий признак. Дыхание Чейна-Стокса свидетельствует о поражении гипоталамической (диэнцефальной) области или о двусторонней дисфункции полушарий головного мозга. Дыхание Куссмауля глубокое и шумное, характеризуется ритмичными редкими

дыхательными циклами, глубоким вдохом и форсированным выдохом. Возможно при метаболическом ацидозе, респираторном алкалозе, гипоксемии. «Машинное дыхание» (центральная нейрогенная гипервентиляция) - поверхностное тахипноэ (до 30 дыхательных движений в минуту). Атактическое дыхание - неритмичное, с чередованием глубоких и поверхностных вдохов с паузами, возникает при поражении продолговатого мозга, нередко является предтерминальным. Нарастание дыхательных расстройств, уменьшение его эффективности могут свидетельствовать о прогрессировании патологического процесса, в частности, о нарастании поражения стволовых дыхательных центров.

Как артериальная гипотензия, так и гипертен-зия могут быть следствиями основного заболевания (кровопотеря, падение сердечного выброса и пр.), а также проявлениями дисфункции мозгового ствола. Возможно выявление феномена Кушинга (сочетание АГ с брадикардией), который может указывать на повышение ВЧД. Стойкая труднокупируемая артериальная гипотензия, не связанная с непосредственным поражением системы кровообращения, может быть следствием тяжелого поражения сосудодвигательных центров мозгового ствола.

Одной из задач осмотра больного, находящегося в бессознательном состоянии, является выявление признаков очагового поражения головного мозга, позволяющее предположить первичный характер поражения мозгового вещества. Признаком гемипареза может быть ограничение спонтанной двигательной активности в пораженных конечностях при вдохе, кашле, чихании, нанесении раздражения на кожные покровы (щипок, укол). У лежащего на спине больного стопа на стороне паралича ротирована кнаружи (симптом Боголепова), бедро и голень распластаны. В остром периоде поражения большого полушария головного мозга при инсульте, травме ЦНС, на стороне пареза отсутствуют или снижены периостальные и сухожильные рефлексы, наблюдается мышечная гипотония (явления диашиза). При этом патологические стопные рефлексы на протяжении определенного периода времени могут отсутствовать, сгибатель-ный подошвенный рефлекс на пораженной стороне также не вызывается.

Определенную ценность для диагностики очагового поражения большого полушария имеет выявление установки взора в сторону парализованных конечностей, гипотонии мускулатуры паретичных мышц щеки. На стороне гемипареза наблюдается снижение корнеального и глоточного рефлексов.

При разобщении кортикоспинальных связей вследствие поражения мозгового ствола характерна децеребрационная (голова запрокинута назад, зубы стиснуты, руки разогнуты и ротированы кнутри, пальцы согнуты, ноги выпрямлены и ротированы кнутри, стопы находятся в положении подошвенного сгибания) или декортикационная (руки приведены к туловищу, согнуты в локтевых и лучезапястных суставах, кисти

супинированы; ноги разогнуты в тазобедренных и коленных суставах, ротированы внутрь, стопы находятся в положении подошвенного сгибания) ригидность. Болевое раздражение кожных покровов конечностей или туловища вызывает защитный рефлекс Мари-Фуа-Бехтерева в виде сгибания ног в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах. Возможны спонтанные или спровоцированные внешними (болевое раздражение) или внутренними (дыхание, кашель) факторами горметонические судороги (приступы повышения мышечного тонуса, обычно в парализованных конечностях, и следующие друг за другом с короткими паузами) продолжительностью от нескольких секунд до нескольких минут.

О состоянии ствола головного мозга позволяет судить сохранность глазодвигательной иннервации. Оценивают положение глазных яблок (фиксированный взор в ту или иную сторону, вверх или вниз, сходящееся или расходящееся по вертикали либо горизонтали косоглазие), его постоянство, размер и симметричность зрачков, выраженность реакций на свет. Необходимо установить наличие спонтанных ритмичных движений глазных яблок (боббинг, дип-пинг и пр.). Отсутствие окулоцефалического рефлекса позволяет предположить наличие поражения мозгового ствола (отсутствие движений глазных яблок при пассивном поворачивании головы в стороны). Проведение исследования противопоказано у больных с травматическим поражением шейного отдела позвоночника или при подозрении на расслоение магистральных артерий головы. В данной ситуации диагностическую ценность имеет проведение калорической пробы - исследование темпа и амплитуды рефлекторных движений глазных яблок при введении в наружный слуховой проход теплой или прохладной воды (медленное отведение глазных яблок в сторону раздражения и быстрое корригирующее возвращение к средней линии). Пробу следует проводить только в случае сохранной барабанной перепонки; исследование с одной и другой стороны проводится с интервалом не менее 5 мин.
Свидетельством вовлечения в патологический процесс нижних (бульбарных) отделов мозгового ствола является возникновение спонтанных или возникающих в ответ на внешние раздражители зевания, икоты и чиханья. Постепенное их угнетение, равно как и отсутствие кашлевого, глоточного рефлексов, является признаком тяжелого поражения бульбарного отдела. Наряду с нарушением витальных функций это является неблагоприятным прогностическим признаком.

Глава 2. Инструментальные методы исследования в неврологии

2.1. МЕТОДЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ

И.Н. Пронин, В.Н. Корниенко, Л.М. Фадеева

Нейрорентгенология - часть общей рентгенологии, уделяющая основное внимание диагностическим исследованиям головного и спинного мозга. Методы современной диагностики заболеваний ЦНС можно разделить на три основные подгруппы: рентгенологические, методы с использованием МРТ и радиологические или радиоизотопные. Наиболее часто в скрининговых и диагностических исследованиях применяют первые две группы методов нейрорентгенологии. Радиологические методы применяют чаще всего для уточнения диагноза и в дифференциальной диагностике как в до-, так и в постлечебном периодах наблюдения за больными.

Спектр методов обследования больных с различными типами поражений ЦНС, существующий в настоящее время в арсенале нейрорентгенолога, весьма широк: от кранио- и миелографии, применяемых еще с 1920-х годов, до новейших методик КТ и МРТ [5, 10, 11]. Такие методы, как пневмоэнцефало-, миело- и цистернография и вентрикулография с воздухом или неионными контрастными препаратами, ушли в прошлое и представляют только исторический интерес. За последние десятилетия существенно сократилось применение таких рентгенологических методов, как кранио- и спондилография. Менее инвазивными стали церебральная ангиография и миелография за счет применения малотоксичных водорастворимых неионных или даже изотонических контрастных препаратов и использования цифровой обработки данных.

2.1.1. Рентгенография

Кранио- и спондилография - неинвазивные и простые методы рентгенологического исследования черепа и позвоночника, что позволяет использовать их на всех этапах диагностики при догоспитальном обследовании. Они с успехом могут применяться даже в военно-полевых условиях (например, переносные рентгеновские аппараты, работающие на аккумуляторных батареях). Несмотря на то что в последнее время применение этих методов заметно сократилось, они по-прежнему остаются в арсенале нейрорентгенолога. Их используют как методы скрининга (например, при травме и др.), а также в диагностике заболеваний ЦНС, сопровождающихся специфическими костными изменениями.

Краниография до широкого внедрения в клиническую практику рентгеновской КТ был одним из важных методов диагностики обызвествленных образований, расположенных в полости черепа. Особенности расположения петрификатов, их форма, размеры, плотность позволяли дифференцировать некоторые объемные интракраниальные образования, для которых образование петрификатов является

достаточно характерной чертой, например это могут быть краниофарингиомы, олигодендроглиомы, менингиомы. Паразитарные поражения также могут протекать с формированием кальцинированных участков. До сих пор краниография используется в оценке строения (форма, размеры и др.) придаточных пазух черепа на некоторых этапах предоперационного планирования при хирургических доступах через их полость.

Показанием к использованию рентгенологического метода, как и прежде, остается диагностика локальных и системных поражений костей свода черепа, лицевого скелета и позвоночника. К ним относят оценку состояния структур турецкого седла при аденомах гипофиза, гиперостоза при менингиомах, деструктивных костных поражений при метастазах, первичных новообразованиях и системных заболеваниях (миеломная болезнь и др.). Простота применения краниографии все еще позволяет использовать ее как метод изучения динамики гидроцефалии и состояния черепных швов в детском возрасте. В широкой клинической практике мирного и (особенно) военного времени рентгенологические методы остаются первичными методами диагностики при травматических поражениях черепа и позвоночника.

Как показывает клиническая практика, во многих случаях выявление поражения костной ткани на спон-дилограммах свидетельствует уже о далеко зашедшем патологическом процессе. Тем не менее простота и дешевизна, а также все еще большая доступность рентгеновского оборудования по-прежнему являются основными аргументами в пользу применения рентгенографии на амбулаторном поликлиническом этапе диагностики. Для спондилографии, кроме того, есть свои «уникальные» показания. Это рентгеновская денситометрия при оценке остеопороза позвоночника, функциональные исследования с применением сгибательных и разгибательных проб в определении нестабильности позвонковых сегментов и, наконец, постоперационные состояния после установки различных стабилизирующих позвонковых систем и постравматические изменения. Оценка степени выраженности сколиоза позвоночника до сих пор основывается на данных спондилографии.

В то же время в первичной диагностике большинства опухолевых и неопухолевых образований головного мозга краниографию в настоящее время практически не применяют, она уступила место таким методам, как КТ и МРТ.

2.1.2. Компьютерная томография

Компьютерная томография (КТ) - метод диагностики, использующий рентгеновское излучение. Движение рентгеновской трубки томографа происходит по окружности, вокруг исследуемого объекта. В отличие от линейной (продольной) томографии, где во время исследования рентгеновское излучение освещает весь объект и для получения изображения внутреннего слоя объекта на снимке подавляет информацию от нежелательных соседних областей, в КТ узкий пучок рентгеновских лучей поочередно

проходит через тонкие слои объекта, и последующая математическая обработка зарегистрированного детекторами рентгеновского излучения позволяет построить изображение каждого слоя в отдельности [5, 10, 22].

Первые послойные сечения объекта (фантома) были построены в 1963 г. физиком A. Cormak, а первое устройство для рентгенологических исследований головы представили G. Hounsfild и J. Ambrose в 1970 г. на ежегодном конгрессе Британского института рентгенологии. Первый компьютерный томограф - аппарат EMI-scanner, дававший цифровое изображение поперечного сечения головы, был построен в Англии в 1972 г. В 1973 г. G. Hounsfild опубликовал подробное описание своей «компьютерной системы поперечного сканирования (аксиальной томографии)». Эту дату можно считать началом эры рентгеновской КТ.

КТ - цифровой метод визуализации. Изображения поперечных сечений объекта составлены из отдельных элементов - пикселов, яркость которых в единицах Хаунсфилда вычисляют с помощью компьютера по результатам сканирования. На томограммах первого КТ-сканера EMI-scanner были заметны отдельные пикселы и различимы лишь крупные объекты, например боковые желудочки. Уменьшение размера поля обзора при фиксированной матрице изображения привело к уменьшению размера пиксела и способствовало повышению пространственного разрешения. На рис. 2.1 показана эволюция схемы сканирования в КТ-сканерах в процессе их совершенствования. Для обозначения конструктивных особенностей аппарата производители «пошаговых» КТ-сканеров использовали термин «поколение». В КТ-сканерах I и II поколений были использованы трансляционно-ротационный метод сканирования, рентгеновская трубка с узким, так называемым карандашным (рис. 2.1, а) или веерным (рис. 2.1, б) лучом и несколькими (порядка 30) детекторами. Полный оборот система трубка-детектор совершала примерно за 5 мин (см. рис. 2.1, а) или 1-2 мин (см. рис. 2.1, б). Такие аппараты производили в начале 80-х годов XX в. В КТ последующих поколений использован ротационный тип сканирования, трубка с широким веерным пучком, 700-1320 подвижных детекторов (рис. 2.1, в) или кольцо стационарных детекторов. Время полного оборота сократилось и составило от 1 мин до нескольких секунд (рис. 2.1, г). Сканеры последних поколений (после 2000 г.) имеют очень высокое быстродействие, достигаемое за счет применения новейших технологий: питание трубки за счет технологии «скользящего кольца», импульсный режим излучения трубки, динамический фокус, матрицы твердотельных полупроводниковых детекторов (100% чувствительность), мощные компьютеры. Существуют системы с несколькими рентгеновскими трубками (двуэнергетические КТ) и с системой детекторов из нескольких слоев («спектральные» КТ).

В настоящее время современные томографы представляют собой аппараты с многорядной системой детекторов, такие сканеры называют мультидетек-торными компьютерными. КТ совершила революционные изменения в нейрорентгенологии, сделав возможным разграничение близких по плотности нормальных и

патологических тканей паренхимы мозга (плотностное разрешение). Этот метод стали называть самым важным изобретением со времени открытия Рентгеном Х-лучей.

В настоящее время КТ используют во всех областях нейрорентгенологии: от получения простых анатомических изображений до вычисления сложных функциональных параметров, например локального мозгового кровотока. Этот метод успешно конкурирует с МРТ, что стало особенно заметно с появлением спирального режима сканирования.

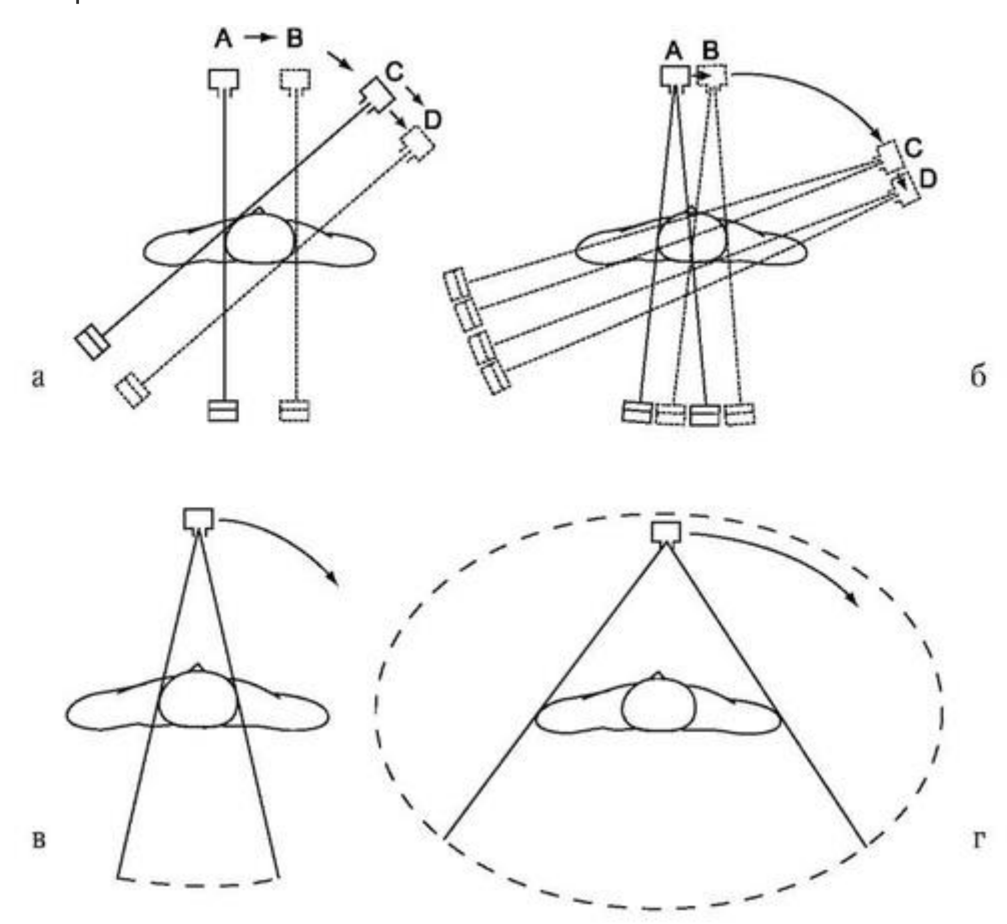


Рис. 2.1. Эволюция схемы сканирования в сканерах компьютерного томографа: а, б - сканеры I и II поколений, трансляционно-рота-ционный метод сканирования, время полного оборота трубки от 5 мин (а) до 1-2 мин (б); а-г - положение рентгеновской трубки; в, г - ротационный тип сканирования, трубки с широким веерным пучком, 700-2000 подвижных или неподвижных детекторов, время полного оборота от 1 мин до нескольких секунд

2.1.2.1. СПИРАЛЬНАЯ И МУЛЬТИСПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

В спиральном режиме сканирования к непрерывному вращению рентгеновской трубки добавлено синхронное движение стола. Фокус рентгеновской трубки движется по круговой траектории относительно изоцентра апертуры штатива, а относительно пациента траектория его движения представляет винтовую линию, или спираль, что и

дало этому режиму сканирования название «спиральная КТ». В настоящее время широко применяют так называемые муль-тиспиральные сканеры, использующие многорядную матричную систему детекторов и регистрирующие данные одновременно для нескольких спиральных траекторий (рис. 2.2, см. цв. вклейку), поэтому муль-тидетекторные компьютерные томографы называют также мультиспиральными сканерами. Принято выделять сканеры с разным количеством «спиралей» - 1, 2, 4, 6, 16, 32, 64, 128, 256, 320, 640.
Переход от сканера с одним рядом детекторов и периодом вращения трубки 1 с к сканеру с 4-рядной системой детекторов и периодом вращения трубки 0,5 с дал возможность потенциально увеличить эффективность использования рентгеновского излучения при сканировании в 8 раз. Эффективность сканирования 16-спирального сканера по сравнению с обычной КТ возрастает в 38 раз. Самыми популярными среди сканеров в настоящее время считаются томографы от 64 до 128 рядов детекторов.

На ежегодном съезде Североамериканского общества рентгенологов в 2007 г. были представлены 256-и 320-спиральные КТ-сканеры с возможностью одномоментного исследования области в 16 см за один оборот рентгеновской трубки. А в 2014 г. на том же конгрессе уже анонсировались системы с 640 «спиралями».

Поскольку за время сканирования мультиспираль-ный сканер регистрирует «сырые» данные для некоторой области (объема) тела пациента, эти аппараты стали называть объемными КТ-сканерами. Увеличить объем области сканирования смог новый режим сканирования в мультиспиральной КТ - челночный. В этом режиме во время вращения рентгеновской трубки стол пациента движется «вперед-назад», подобно челноку в швейной машине. Челночный режим эффективен при проведении динамических КТ-исследований с толщиной среза 1,25 мм, позволяя получать одновременно как структурную, так и функциональную информацию о мозговых структурах (ангиография и перфузия).

Основное преимущество мультиспиральной КТ - высокое разрешение (тонкие срезы) и высокая скорость сканирования. Важный момент - снижение дозы облучения пациента, которого достигают, уменьшая силу анодного тока трубки и сокращая время экспозиции. При исследованиях позвоночника муль-тиспиральные КТ-сканеры используют специальные программы снижения эффективной дозы, такие как SmartMA, CareDose 4D, SureExp и др. С помощью подобных программ ток на трубке устанавливается автоматически в соответствии с размерами анатомической области сканирования и массой больного. Программа вычисляет индексы эффективной дозы, приходящейся на единицу объема тела больного (CTDL) или на длину области сканирования (DLP) в энергетических единицах - миллигреях (мГр).

Снижению дозы способствуют новые итеративные алгоритмы статистической адаптивной реконструкции данных в КТ, такие как ASIR, ITR и др., которые позволяют

значительно (в 20-40 раз) снизить ионизационную нагрузку на пациента за счет повышения отношения сигнал-шум КТ-срезов, полученных при напряжениях на трубке 80-100 кВ. Недавно появились итерационные алгоритмы реконструкции на основе физической модели распространения рентгеновских лучей в тканях тела на пути от рентгеновской трубки до детекторной системы (VEO, IMR) [11].

На снижение ионизационной нагрузки на пациента направлены и так называемые спектральные КТ - технологии, которые используют зависимость коэффициента рентгеновского ослабления в теле от энергии излучения. Подобные системы используют не только многорядные, но и многослойные системы детекторов и одну или две рентгеновские трубки, способные давать излучение с разными энергиями, как правило, 80 и 140 кВ. Двуэнергетические мультиспи-ральные сканеры позволяют избежать доконтрастно-го сканирования, получить срезы с новыми типами тканевого контраста: по содержанию кальция, йода по гемодинамическим параметрам, получать количественные оценки тканевой контрастности [5, 11]. Современные КТ-сканеры стали проводить костную денситометрию, с высокой анатомической точностью количественно оценивать минеральную плотность кости, измерять плотность губчатой кости, наиболее чувствительной к остеопорозным изменениям, отдельно от плотности кортикальной кости, менее чувствительной к таким изменениям.
В настоящее время КТ (послойная и объемная) - один из наиболее широко распространенных методов визуализации патологических процессов в нейрорентгенологии [4-7, 9-11, 23]. КТ применяют при обзорных исследованиях покровных тканей, костей черепа и позвонков, желудочков мозга и субарахноидальных пространств, паренхимы головного и спинного мозга. Все структуры на КТ-срезах имеют реальные размеры. Высокое быстродействие позволяет обследовать тяжелых больных. С быстротой получения КТ-изображений при высоком качестве и разрешении в настоящее время не может соперничать ни один метод визуализации, даже сверхбыстрое МР-сканирование. Использование внутривенного контрастного усиления при КТ-обследовании пациентов с подозрением на объемный процесс мозга - неотъемлемая часть протокола, существенно повышающая чувствительность метода при идентификации различных поражений [6-11].

Спиральная КТ полностью заменила линейную томографию и успешно конкурирует с субтракцион-ной ангиографией в выявлении сосудистой патологии, например мешотчатых аневризм. Метод спирального сканирования воплощен в миниатюрных интраоперационных спиральных КТ-сканерах для немедленной внутриоперационной оценки состояния операционной раны (например, для исключения гематомы) или остатков опухоли. Такие аппараты легко перемещать, они обладают минимальным рентгеновским воздействием на медицинский персонал.

2.1.2.2. КТ-МИЕЛОЦИСТЕРНОГРАФИЯ

Метод, сочетающий возможности КТ и миелогра-фии. Его относят к инвазивным методам получения изображений, так как необходимо введение контрастного вещества в субарахноидальное пространство спинного мозга. В отличие от стандартной рентгеновской миелографии, при КТ-миелографии требуется меньшее количество контрастного препарата. В настоящее время КТ-миелографию используют в стационарных условиях, чтобы определять проходимость ликворных пространств спинного и головного мозга, выявлять окклюзирующие процессы, различные типы назальной ликвореи, диагностировать кистозные процессы интракраниальной и позвоночно-параверте-бральной локализации и некоторые другие поражения (рис. 2.3).

2.1.2.3. КТ-АНГИОГРАФИЯ

В отличие от катетеризационной субтракционной церебральной ангиографии КТ-ангиографию сосудов головы и шеи можно проводить в амбулаторных условиях, так как контрастные препараты вводятся через кубитальную вену, а не через артерию, как при прямой ангиографии. Высокое разрешение спиральной КТ позволяет проводить построение объемных (3D) моделей сосудистой системы (рис. 2.4, см. цв. вклейку). По мере совершенствования аппаратуры скорость исследования постоянно сокращается. Так, время регистрации данных при КТ-ангиографии сосудов шеи и головного мозга на 6-срезовом спиральном сканере занимает от 30 до 50 с, а на 16-спиральном - 15-20 с. В настоящее время это исследование, включая 3D-обработку, проводят практически в реальном времени. Динамическая КТ-ангиография дает возможность проводить сканирование с шагом 1,25 мм, реформатировать данные одной серии сканирования, выделяя отдельно артериальную, капиллярную и венозную фазы прохождения контрастного вещества, дополнительно строить карты перфузионных гемодинамических параметров: мозгового кровотока, объема мозгового кровотока (CBV), среднего времени транзита крови по сосудистой сети и микроваскулярной проницаемости (PS) (рис. 2.5, см. цв. вклейку). Выделение из динамической серии срезов, соответствующих венозной фазе, позволяет получить венограммы для всего головного мозга. Благодаря КТ в клиническую практику пришли 3D-технологии построения изображений (рис. 2.6, см. цв. вклейку), которые качественно улучшили диагностику нейрохирургической, в том числе спинальной, патологии [5-7, 9-11, 16, 23].

Создание цифрового метода КТ, в свою очередь, помогло найти пути использования магнитно-резонансных (МР) сигналов для визуализации сечений головного мозга, то есть способствовало созданию МРТ. В своей Нобелевской лекции G. Hounsfild рассмотрел перспективу использования для томографии физического явления ядерного магнитного резонанса. Он отметил, что новый диагностический метод, возможно, будет обладать еще более высокой тканевой контрастностью, чем КТ.

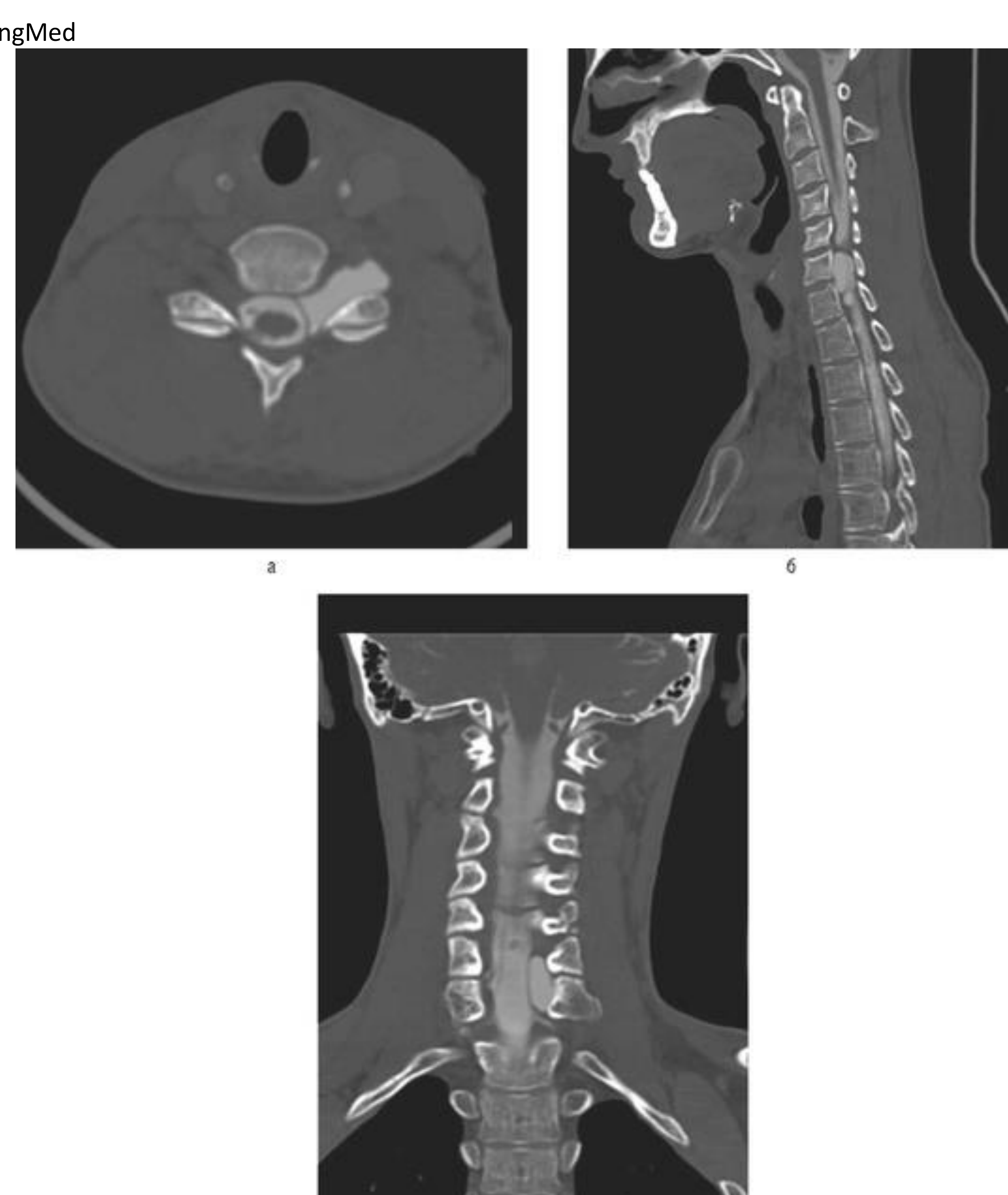


Рис. 2.3. Спиральная компьютерная томографическая миелография шейного отдела позвоночника и спинного мозга. На серии КТ-миелограмм, представленных в аксиальной (а) проекции и при сагиттальной (б) и фронтальной (в) реформации, хорошо определяется посттравматическое менингоцеле на уровне C_{VI}-C_{VII} позвонков слева (как следствие травматического разрыва спинномозгового корешка)

2.1.3. Магнитно-резонансная томография

Еще в 1950-х годах было исследовано явление ядерного магнитного резонанса, установлена природа магнитных свойств вещества, определены физико-химические факторы, от которых зависела величина МР-сигнала от вещества, и был разработан способ измерения *in vitro*релаксационных параметров вещества с помощью последовательности радиоимпульсов, получивший название импульсной последовательности «спиновое эхо» [3, 5, 15, 20]. За открытие и исследование явления

ядерного магнитного резонанса F. Bloch и E. Purcell были удостоены Нобелевской премии в 1959 г.

В 1970-х годах Damadian методом ядерного магнитного резонанса спектроскопии обнаружил, что по релаксационным параметрам образцы опухолевой ткани заметно отличаются от образцов здоровой ткани. Этот факт дал толчок проектам создания сканера на основе ядерного магнитного резонанса.

В конце 1970-х годов был найден способ выделения томографического слоя и разработан метод сканирования, позволяющий задавать координаты и вычислять МР-сигнал от каждого воксела объекта для построения изображения среза. За создание методов МР-визуализации, реализованных в современных МРТ-сканерах, P. Layterbour и P. Mansfield получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 2003 г.

Первый МР-сканер для медицинской диагностики появился в 1982 г. МРТ-сканеры I поколения (начало 1980-х годов) были низкопольными, предназначались только для исследований головы и использовали в основном импульсную последовательность «спиновое эхо» (стандартный режим).

В МРТ-сканерах II поколения (начало 1990-х годов) постоянное магнитное поле за счет применения сверхпроводящих магнитов стало выше (1,01,5 Тл), апертура магнита - шире, появилась возможность исследовать не только голову, но и все тело. Время сканирования сократилось за счет использования «быстрых» импульсных последовательностей - «быстрое спиновое эхо» и «градиентное эхо». Появилась возможность визуализировать движение протонов с магистральным кровотоком (например, МР-ангиография).

МРТ-сканеры III поколения (с 2000 г.) с магнитными полями 3,0 Тл и выше имеют мощные, быстро нарастающие градиенты. В этих томографах наряду со стандартными и быстрыми импульсными последовательностями используют эхопланарные методы сканирования (время исследования - доли секунды). Они позволяют проводить МР-спектроскопию, получать изображения, взвешенные по химическому сдвигу. Сверхбыстрые методы сканирования визуализируют молекулярное движение: диффузионное движение протонов в тканях (включая трактографию), движение протонов с регионарным кровотоком (пер-фузионная МРТ, функциональная МРТ).

В клиниках разных стран в 2014 г. было установлено более 500 МР-сканеров с полем 3,0 Тл., более 50 сканеров с полем 7,0 Тл, а в биомедицинских исследовательских центрах к этому времени работали МР-сканеры с полем 9,4 и даже 11,6 Тл. В 2014 г. Федеральная служба США, контролирующая производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств (FDA - англ. Food and Drug Administration) разрешила для клинического применения МР-сканеры с магнитным полем 8,0 Тл для взрослых и 4,0 Тл - для детей.

Широкий набор импульсных последовательностей обеспечивает различный тип тканевой контрастности на МР-изображении, что предоставляет большие, чем при КТ, возможности для характеристики различных тканей ЦНС и признано одним из преимуществ МРТ.

Рутинная МРТ-диагностика (импульсная последовательность «спиновое эхо») включает обязательное получение томограмм, взвешенных по Т1 и Т2 (Т1- и Т2-режимы). Такие режимы сканирования обязательны для всех МР-томографов независимо от напряженности поля. Стандартное время сканирования для каждого режима последовательности «спиновое эхо» в зависимости от типа томографа составляет от 5 до 12 мин.

«Быстрое спиновое эхо» позволяет сократить время получения Т2-взвешенных МР-изображений до 2-3 мин, что заметно увеличивает пропускную способность томографа.

«Сверхбыстрое спиновое эхо» позволяет получать Т2-взвешенные томограммы за еще более короткое время (50 срезов за 20 с). Эту программу используют в основном для обследования тяжелых больных, пациентов с клаустрофобией и детей, но она обладает низким отношением контраст-шум.

Сейчас в списке импульсных последовательностей стандартной диагностики появилась сверхбыстрая эхо-планарная импульсная последовательность SEEPI, которая лежит в основе диффузионной МРТ, а также импульсные последовательности «градиентное эхо» (GR), «быстрое градиентное эхо» (FSPGR, BRAVO, CUBE, FIESTA, SWAN и т.п.), которые применяют в объемных 3D-режимах сканирования. Такой подход позволяет сократить общее время МР-исследования, строить срезы толщиной от 0,8 до 1,0 мм, а также реформаты и анатомические 3D-модели с привлечением технологий совмещения данных.

Одним из новых режимов работы МР-сканера стала «бесшумная МРТ». В этом режиме использована импульсная последовательность 3D GRE (градиентное эхо) с очень коротким временем ТЕ и малым углом отклонения (Flip Angle). Применение бесшумного режима при диагностических исследованиях пациентов, нуждающихся в анестезиологической поддержке (дети, пожилые, пациенты с невротическими расстройствами, сопровождающимися фобиями, особенно клаустрофобией, ятрофобией, исте-роидоподобными нарушениями и т.п., пациенты с психическими заболеваниями, сопровождающимися дезориентацией), позволяет без потери качества диагностики снизить время, затраченное на пациента, и порой исключить анестезию. Особенно это важно при проведении обследования грудных детей от 0 до 6 мес, анестезия для которых всегда связана с повышенным риском осложнений. Благодаря Silent Scan снизилось время на исследование одного пациента за счет отсутствия преднаркозной подготовки и постнаркозных мероприятий, которые, как

правило, занимают 12,3-15,1% времени обследования, а сокращение времени обследования, в свою очередь, позволяет увеличить количество прошедших исследование пациентов. В бесшумном режиме можно получить Т1-, Т2-взвешенные МРТ, на которых базируется рутинная диагностика, а также диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ).

В современных МР-сканерах приемно-передаю-щие катушки стали многоканальными: 4-, 8-, 12- и 32-канальными и использование технологий параллельной регистрации (SENSE, ASSET, GRAPPA) позволяет в 2-3 раза сократить время регистрации данных и снизить уровень шумов за счет дополнительной обработки.

В МРТ, так же как в КТ, применяют дополнительное контрастирование тканей с помощью внутривенного введения контрастных препаратов. Действие контрастных веществ в МРТ основано на сокращении времени Т1- и Т2-релаксации ткани за счет присутствия в ней парамагнетиков и ферромагнетиков. В качестве контрастных веществ в клинической практике используют соединения гадолиния и суперпарамагнитные наночастицы железа. Внутривенное введение контрастного препарата приводит к усилению яркости сигнала на Т1-МРТ от тканей, содержащих контрастное вещество (позитивное контрастирование, рис. 2.7).

Появление многоканальных катушек и новых технологий излучения и приема радиоимпульсов, применение быстрых и сверхбыстрых импульсных последовательностей и программ обработки данных открыло перед МРТ новые диагностические возможности, например картирование сечений головного мозга по скорости и направленности диффузии (ДВИ, трактография и диффузионный куртозис), локальному кровотоку (ASL, BOLD), скорости магистрального кровотока или ликворотока, по магнитной восприимчивости ткани [SWI (Susceptibility weighted imaging - взвешенность изображений по магнитной восприимчивости), SWAN]. Эти более сложные МР-исследования требуют дополнительной математической обработки полученного набора изображений. В некоторых случаях алгоритм такой обработки входит в программное обеспечение томографа (MPR, МИП, BrainWave и т.п.), но для обработки необходимо дополнительное время. В других случаях построение 3D-моделей, реформатов и картирование проводят на рабочих станциях, оборудованных мощным компьютером со специальным программным обеспечением (Functools, ReadyView, Navigator и т.п.). Подобные МР-исследования не входят в число стандартных диагностических исследований, как правило, их проводят только в исследовательских центрах на высокопольных МР-томографах.
Наблюдаемое в настоящее время во всем мире развитие информационных технологий и компьютерных сетей позволяет предположить, что в недалеком будущем и эти исследования станут рутинными, поэтому рассмотрим примеры их клинического использования.

Источник KingMed

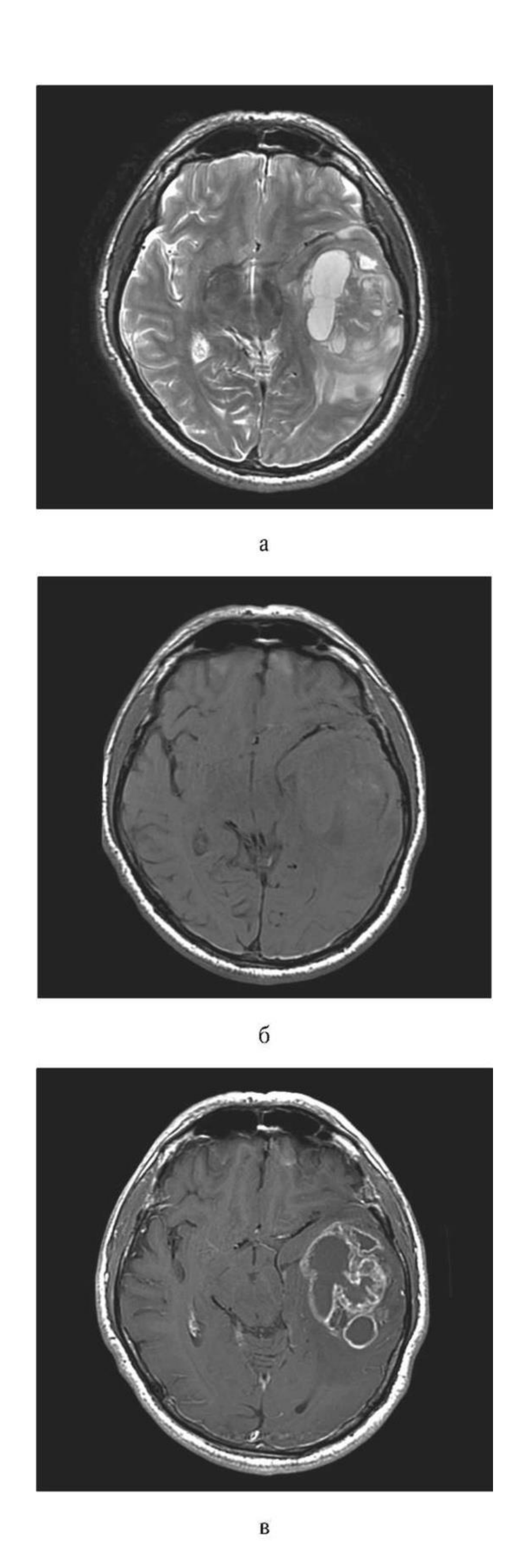


Рис. 2.7. Магнитно-резонансная томография в режиме Т2 (а), Т1 (б) до и Т1 (в) после внутривенного контрастного усиления выявляет внутримозговую злокачественную опухоль (глиобла-стому) в проекции левой височной доли мозга. Дополнительное внутривенное контрастное усиление позволяет лучше визуализировать размеры и распространенность опухоли

2.1.3.1. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ МИЕЛОГРАФИЯ И ЦИСТЕРНОГРАФИЯ

Неинвазивные методики, позволяющие получать высококонтрастные по отношению к веществу мозга изображения ликворных пространств без дополнительного контрастирования. Их применяют, чтобы изучить анатомию ликворных пространств в различных отделах ЦНС. Набор изображений, полученных в режиме последовательных МР-срезов (Т2-режим и импульсная последовательность 2D «быстрое спиновое эхо») или при объемном 3D-сканировании (CUBE, FIESTA), используют, чтобы построить дополнительные косые сечения и объемное изображение или объемную модель структур желудочковой системы головного мозга либо субарахноидального пространства спинного мозга.

2.1.3.2. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ АНГИОГРАФИЯ

МР-ангиография, в отличие от спиральной КТ, обычной и цифровой субтракционной ангиографии, позволяет визуализировать кровеносные сосуды даже без применения контрастного вещества. Исследование можно проводить в режимах 2D или 3D.

МР-методы визуализации движущейся жидкости (крови) разделяют на три категории:

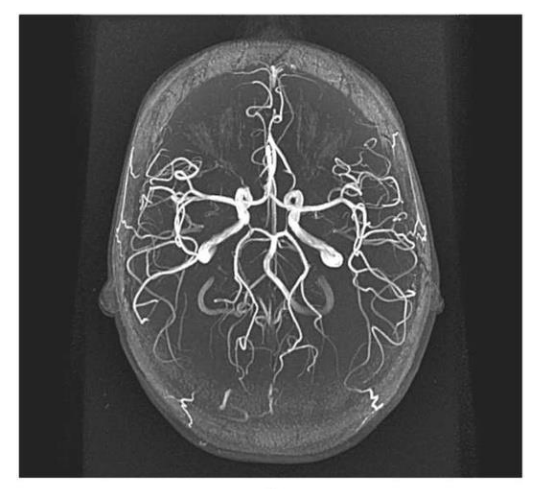
• время-пролетная МР-ангиография - TOF (Time of Flight), или Т1-ангиография (рис. 2.8);
• фазово-контрастная МР-ангиография - PC (Phase Contrast), или Т2-ангиография (рис. 2.9);

• МР-ангиография с контрастным усилением [Contrast Enhanced (CE) MRA] (рис. 2.10, см. цв. вклейку);

• болюсная МР-ангиография - TRICKS (рис. 2.11). Методы фазово-контрастной МР-ангиографии позволяют визуализировать течение крови в плоскости среза, картировать скорость движения крови и измерять скорость кровотока. К достоинствам фазовых методов следует отнести тот факт, что фазовую кодировку скорости движения производят в любом направлении, в том числе и в плоскости среза, который может быть очень тонким. Фазово-контрастная МРТ применима для визуализации быстрого артериального кровотока (при кодировке, равной 80 см/с), медленного венозного кровотока и медленного движения ликвора (кодировка 10-20 см/с). В клинических условиях эту программу чаще всего используют как дополнение к время-пролетной МР-ангиографии с целью отграничить неподвижные участки с высоким МР-сигналом в режиме Т1 (например, подострая гематома) и реально движущейся крови в сосуде или при МР-ликворографии [5, 7, 20].

МР-ангиография с контрастным усилением (стандартный и болюсный режимы введения) использует укорочение Т1 под действием магнитно-резонансных контрастных препаратов. Контрастное вещество вводят внутривенно, регистрацию данных начинают в момент заполнения исследуемого сосуда контрастным веществом.

В болюсной технологии для определения оптимального времени регистрации проводят предварительное болюс-ное введение 1-2 мл контрастного препарата, определяя моменты начала артериальной и венозной фаз кровотока, чтобы осуществлять последующие измерения на пике артериальной концентрации контрастного вещества.


а

б

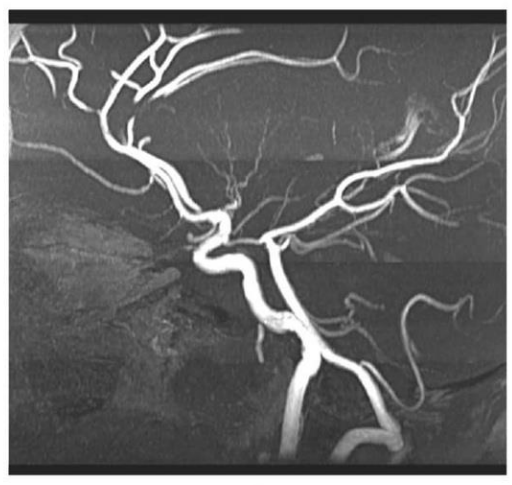
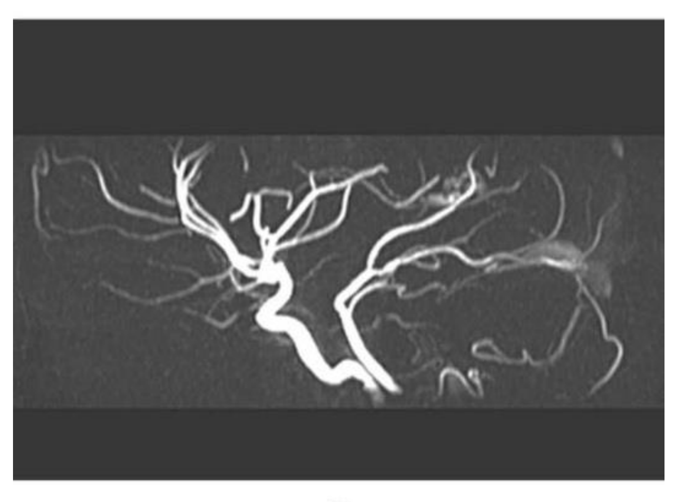

в

Рис. 2.8. Время-пролетная Т1-магнитно-резонансная ангиография с подавлением сигнала от стационарных (мозговых) тканей. MIP-обработка, вид сверху (а), спереди (б) и сбоку (в) на магистральные интракраниальные артерии

а

б



в

Рис. 2.9. Фазово-контрастная магнитно-резонансная ангиография сосудов головного мозга демонстрирует магистральные интракраниальные артерии. MIP-обработка, вид сверху (а), спереди (б) и сбоку (в) на артерии мозга

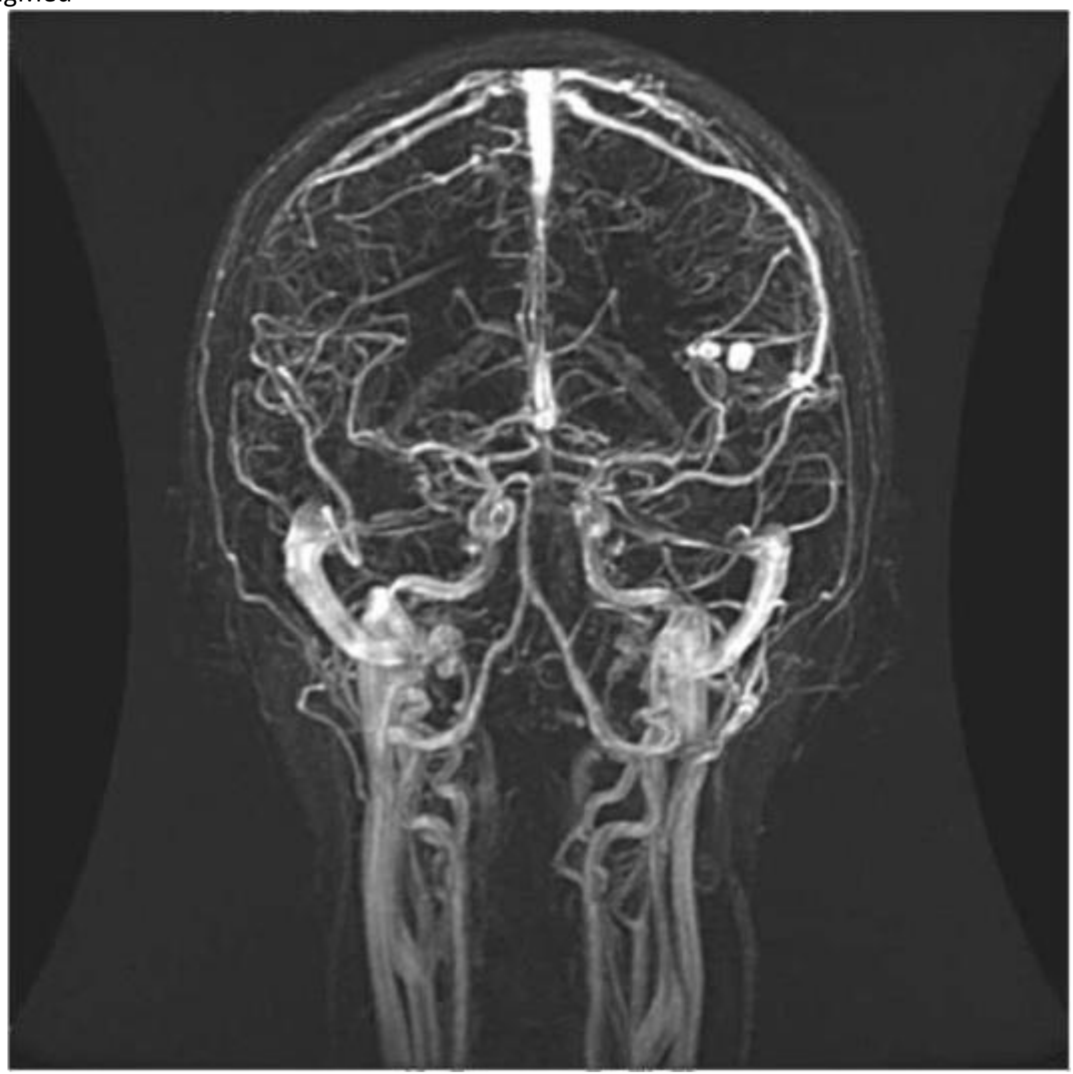


Рис. 2.11. Болюсная магнитно-резонансная ангиография сосудов шеи и головного мозга. Выявляется двухкамерная артериальная аневризма сосудов средней мозговой артерии слева

В современных МР-томографах болюс-тест проводится автоматически, что сокращает время сканирования до 1 мин в целом. МР-ангиографию с контрастным усилением используют, чтобы получить изображение магистральных артерий от дуги аорты до виллизиева круга (болюсный метод) или вен интракраниальной локализации (стандартный способ введения контрастного препарата). Методы параллельного сканирования обещают сократить время исследования сосудов до 2,5-3 с - МР-ангиография в режиме реального времени.

2.1.4. Новые направления в нейрорентгенологии

Развитие визуализирующих технологий в нейро-рентгенологии идет по пути «от анатомии к изучению функций мозга». Анатомические срезы стандартных КТ и МРТ демонстрируют разные типы тканей: кровь, жировую ткань, белое и серое вещество мозга, мышцы и пр. Современные методы КТ и МРТ позволяют оценить скорость и ориентацию диффузионного движения молекул воды, «увидеть» ткани, отличающиеся по обменному взаимодействию протонов, транспорту ионов и молекул (K^+, Na^+), pH

среды, активности фагоцитоза. По притоку обогащенной кислородом крови МРТ позволяет выявить области мозга с повышенной нейрональной и метаболической активностью, обнаружить участки нарушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), количественно оценить микроваску-лярную проницаемость ткани, состояние рецепторов на поверхности клеток, гормональную активность, наличие в ткани определенного антигена, белковых структур и пр. [5-12, 23]. Таким образом, с помощью КТ и МРТ стали осуществлять диагностику не только на клеточном, но и на молекулярном уровне. По этой причине диффузионную, перфузионную, функциональную МРТ и МР-спектроскопию относят к так называемым методам молекулярной визуализации.

2.1.4.1. ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННАЯ И ДИФФУЗИОННО-ТЕНЗОРНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Диффузия - основной физический процесс, происходящий в ходе метаболических реакций клетки. Первое диффузионно-взвешенное МР-изображение было построено в 1985 г. [5, 20]. В клиническую практику диффузионная МРТ пришла вместе с МРТ-сканерами III поколения. Для получения диффузион-но-взвешенных томограмм используют эхо-планар-ные импульсные последовательности «спиновое эхо» EPI с двумя диффузионными градиентами одинаковой амплитуды и длительности. Для количественной оценки диффузионных свойств воды в ткани строят параметрические диффузионные карты, на них цвет каждого пиксела соответствует измеряемому коэффициенту диффузии. На диффузионной карте ткани с высокой скоростью диффузии воды окрашены в красно-белые тона, ткани с низкой скоростью диффузии - в сине-черные.

Зависимость диффузионной способности молекул от направления называют **анизотропией диффузии.** В белом веществе мозга молекулы воды легко диффундируют вдоль нервных волокон, но поперек волокон их движение ограничено непроницаемой миелиновой оболочкой.

Для визуализации анизотропии диффузии воды в ткани применяют диффузионно-тензорную МРТ.

В диффузионно-тензорной МРТ по ориентации эллипсоидов диффузии в вокселах определяют ход нервных волокон, образующих нервные тракты, соединяя друг с другом собственные векторы диффузионного тензора. Алгоритмы соединения довольно сложны, поэтому применяют различные методы расчета, позволяющие «нарисовать» ход множества нервных волокон, образующих нервный тракт. Вследствие этого тензорную МРТ часто называют трактографией - методом визуализации хода нервных трактов [2, 5, 10, 12, 20]. В простейшей форме частичная анизотропия диффузии кодируется цветом, а визуализация направлений диффузионного движения молекул воды в тканях осуществляется окрашиванием

определенным цветом пикселов в зависимости от ориентации их собственного вектора (красным - по оси X, зеленым - по оси Y, синим - по оси Z).
Диффузионно-тензорная МРТ позволяет обнаружить структурные связи между отделами мозга, что особенно важно при объемных процессах и заболеваниях, искажающих анатомическую структуру или разрушающих белое вещество [опухоли, черепно-мозговые травмы (ЧМТ), демиелинизирующие заболевания и др.].

Клиническое применение диффузионно-взвешенной и диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии

Снижение скорости измеряемого коэффициента диффузии в тканях мозга - чувствительный индикатор ишемических нарушений и степени тяжести ишемии [2, 5, 12, 20, 23]. На сегодняшний день применение диффузионно-взвешенных изображений - один из наиболее быстрых и высокоспецифичных методов диагностики ишемического инфаркта мозга в ранних стадиях его развития (до 4,5 ч), когда существует «терапевтическое окно» для использования внутривенного тромболизиса и частичного или полного восстановления кровотока в пораженных тканях мозга. В острой фазе мозгового инсульта на диффузионно-взвешенных изображениях зона поражения мозга имеет типично высокий МР-сигнал, тогда как нормальные ткани мозга выглядят темными. На картах измеряемого коэффициента диффузии - обратная картина (рис. 2.12, см. цв. вклейку). Карты измеряемого коэффициента диффузии стали средством диагностики ишемии и динамического наблюдения за развитием острого нарушения мозгового кровообращения и последующей хронической дегенерации тканей, вызванной ишемией. Неинвазивность и быстрота применения диффузионно-взвешенных изображений предопределяют главенствующее значение метода в первичной диагностике ишемического поражения мозга [2, 3, 5-7, 9-12, 20, 23].

Все диффузионные исследования проводят без введения контрастного вещества, что важно для тяжелых больных и при специализированных исследованиях развития мозга у детей, начиная с внутриутробного периода. В последнем случае диффузионная МРТ позволяет получить дополнительные качественные (визуализационные) и количественные тканевые характеристики, открывает новые возможности исследования микроструктуры тканей мозга в процессе его развития (Коновалов А.Н. и др., 2001). В последних версиях программного обеспечения МР-сканеров появились специальные модификации ИП ДВИ, такие как DWI TETRA, ориентированные на получение ДВИ без построения измеряемого коэффициента диффузии карт, но с хорошим пространственным разрешением и отсутствием искажений, что особенно важно для диагностики спинальной патологии. Полезным оказался режим FOCUS DWI для визуализации областей головного и спинного мозга небольшого размера без артефактов наложения с построением диффузионных карт (рис. 2.13, см. цв. вклейку). FOCUS DTI используют для построения проводящих путей белого вещества

(трактографии) и получения количественных показателей степени их повреждения (коэффициенты диффузии и анизотропии).
Диффузионно-взвешенные изображения и диффузионные карты дают дополнительную диагностическую информацию для дифференцировки новообразований головного мозга со сходными проявлениями на Т1- и Т2-МРТ (глиомы, опухоли с кольцевидным накоплением контрастного вещества), оценки перитуморального отека (вазогенный или цитотоксический), предоставляют данные о наличии или отсутствии внутриопухолевых кист и пр. [3, 5, 12].

Неоценимую информацию за столь короткое время сканирования диффузионно-взвешенные изображения дают в диагностике воспалительных поражений головного мозга и позвоночника (например, абсцессы мозга, эмпиема). Гнойное содержимое абсцесса характеризуется высоким МР-сигналом и легко визуализируется на любом этапе лечения, включая послеоперационный. Особенности структурной организации некоторых новообразований головного мозга, в частности менингиом и невриномам, дают возможность при применении диффузионно-взвешенных изображений с высокой достоверностью прогнозировать гистологический тип опухоли еще перед операцией. На основе данных этого метода точно дифференцируются эпидермоидные и арахноидальные кисты.

Трактография - новая и многообещающая методика, позволяющая неинвазивно «увидеть» проводящие пути головного мозга (рис. 2.14, см. цв. вклейку). Несмотря на еще существующие технические сложности, первые результаты в приложении к задачам нейрохирургии кажутся многообещающими [3, 20]. Стало возможным с помощью диффузионно-тензорной МРТ, зная расположение проводящих путей и учитывая их заинтересованность в патологическом процессе (смещение/деформация или инвазия и повреждение), планировать операционный доступ и объем оперативного удаления вну-тримозговых опухолей [5-7, 9-12, 23], оценивать и прогнозировать изменение состояния больных с ЧМТ [2].

В последнее время разработана новая методика визуализации тканевой микроструктуры, учитывающая негауссовый характер диффузионного движения в местах пересечения и разветвления проводящих путей и в патологических тканях из-за обменных процессов с участием молекул воды [17, 18] - метод диффузионно-куртозисной МРТ. Диффузионно-кур-тозисная МРТ позволяет дополнительно к измеряемому коэффициенту диффузии и показателям анизотропии получить ряд количественных параметров куртозиса (коэффициенты радиального, аксиального, среднего куртозиса), которые по-новому характеризуют структурную организацию мозгового вещества в норме и при патологиях, дополняя диффузионно-тензорную МРТ. Диффузионно-куртозисная МРТ требует выполнения ИП диффузионно-взвешенной ЭПИ при нескольких значениях фактора диффузии, например при b=0, 1000 и 2500 с/мм^2 и множества направлений диффузионных градиентов (от 15 и более).

Продолжительность диффузион-но-куртозисной МРТ составляет 25-30 мин [17]. Диффузионно-куртозисная МРТ находит применение для оценки структурных характеристик опухолевого вещества и выявления изменений, связанных с наличием инфильтративного роста клеток внутри-мозговых глиальных опухолей в области перитумо-розного отека, в белом веществе контралатеральной опухоли полушария, в демиелинизированном белом веществе при рассеянном склерозе и при черепно-мозговой травме.

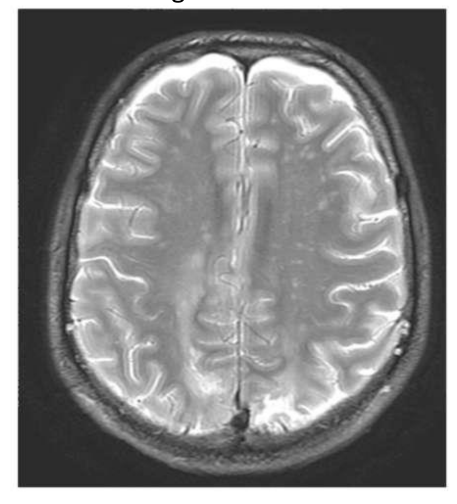
Метод визуализации магнитных свойств ткани или SWI открывает новые возможности в оценке состояния венозной макро-, но главным образом микросистемы головного мозга в норме и при различной патологии, например в изучении венозных аномалий развития синусов черепа, в визуализации венозных ангиом, а также в визуализации мельчайших изменений в строении венозной микросистемы мозга в различных его отделах, включая также область ствола.
SWAN (Susceptibility Weighted Angiography или T2 **S**tar **W**eighted **AN**giography) является вариантом 3D T2* GRE высокого разрешения с возможностью получения изотропного воксела с полной компенсацией влияния потоков. Неоднородность магнитной восприимчивости тканей внутри отдельного воксела создает дефазировку прецессии протонов, которая на амплитудном изображении SWAN проявляется в виде снижения МР-сигнала, что позволяет четко верифицировать анатомические, и прежде всего, венозные структуры [1, 13, 21]. Новая версия SWAN (T2*) позволяет наряду с амплитудными получать и фазовые изображения, которые в дальнейшем могут быть использованы для построения карт магнитной восприимчивости, то есть для количественной МРТ (QSM). ИП SWAN более точно визуализирует очаги микрогеморрагий размерами до 5 мм, чем ИП 2D T2*GRE [1, 21]. Патологические изменения, обусловленные отложением железосодержащих субстанций, - микроскопические геморрагии, которые могут наблюдаться при целом ряде патологических состояний, например при хронической системной гипертензии, при амилоидной ангиопатии, при синдроме CADASIL и различных васкулитах, обусловлены чаще всего микротромбозами с пропитыванием крови через измененную сосудистую стенку, хорошо визуализируются при ИП SWAN как участки гипо-интенсивного сигнала (рис. 2.15). ИП SWAN в клинической предоперационной диагностике показала большой потенциал и высокую чувствительность в демонстрации аномальной капиллярной сети и микрокровоизлияний, как в первичных, так и во вторичных злокачественных опухолях мозга, и дала новые возможности в изучении ангиогенеза новообразований [5, 13, 21]. Наличие микрокровоизлияний и измененных сосудов (в виде артериовенозных шунтов) в глиобластоме, которые ранее можно было выявить только после морфологического исследования, нашло свое подтверждение при МРТ в режиме SWAN [1, 12].

С помощью методов исследования перфузии рассматривают и количественно оценивают движение крови по капиллярной системе паренхиматозного органа, в нашем случае это вещество головного мозга [2, 6, 10, 12, 19-21].

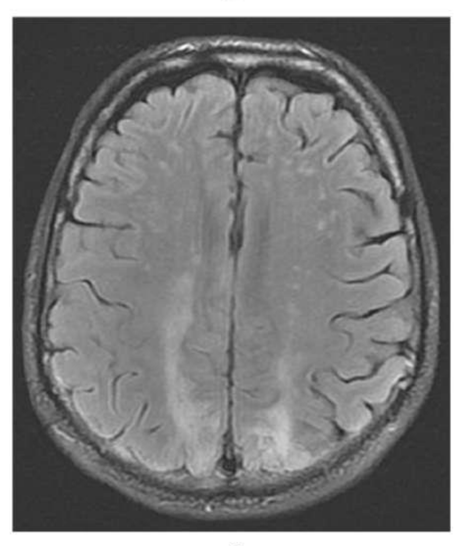
К современным количественным методам исследования мозговой гемодинамики относят МРТ, спиральную КТ с контрастным усилением, КТ с ксеноном, однофотонную эмиссионную КТ и позитронно-эмис-сионную томографию (ПЭТ). Преимущества КТ- и МРТ-методов - минимальная инвазивность, высокая чувствительность в оценке тканевой микроциркуляции, высокая разрешающая способность, короткое время исследования в рамках стандартных протоколов и, наконец, воспроизводимость результатов с течением времени - очевидны.

Наибольшее распространение в нейрорентгеноло-гии получили перфузионные исследования на основе внутривенного введения болюса контрастного препарата (КТ и МРТ). Для количественной оценки используют основные гемодинамические тканевые характеристики: мозговой кровоток, CBV, среднее время транзита крови.

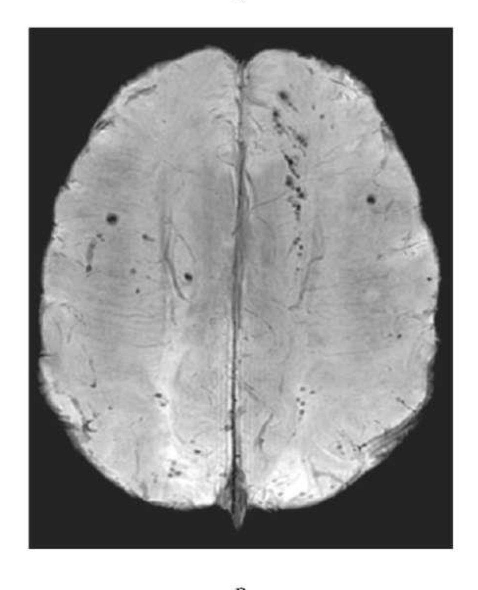
Источник KingMed



а



б



в

Рис. 2.15. Постишемическая микроангиопатия. В режиме T2 (а) и T2-FLAIR (б) в веществе головного мозга определяются множественные гиперинтенсивные очаги с поражением как белого, так и серого вещества. В режиме SWAN (в) хорошо определяются микрогеморрагии с гипоинтенсивным магнитно-резонансным сигналом

2.1.4.2. ПЕРФУЗИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перфузионная компьютерная томография

При перфузионной КТ анализируют повышение КТ-плотности при прохождении контрастного вещества по сосудистому руслу головного мозга. Болюс рентгеноконтрастного вещества (препарат йода с концентрацией 350-370 мг/мл, скорость введения 4 мл/с) вводят внутривенно. Спиральные режимы сканирования позволяют получать серию срезов с интервалом 1 с в течение 50-60 с после внутривенной инъекции.
Этот метод, обладая высоким разрешением при отсутствии артефактов от костных структур, дает количественные оценки тканевой перфузии и признан одним из самых перспективных в настоящее время [6].

Перфузионная магнитно-резонансная томография

В МРТ существуют методы исследования гемо-динамических перфузионных процессов с помощью экзогенных (с использованием контрастных веществ) и эндогенных маркеров (получение изображений, зависящих от уровня оксигенации крови, и др.) [5, 19-20].

Перфузионной МРТ в настоящее время называют методы оценки перфузии при прохождении болюса контрастного вещества. Эти методы исследования мозговой перфузии наиболее широко применяют в МР-диагностике, особенно в сочетании с диффузионными исследованиями, МР-ангиографией и МР-спектроскопией. По мере прохождения болюса контрастного вещества по сосудистой системе многократно регистрируют изображение одного и того же среза (обычно это 15-20 разных уровней или срезов). Само сканирование занимает 1-2 мин. График снижения интенсивности МР-сигнала при прохождении болюса контрастного вещества дает зависимость «интенсивность сигнала - время» в каждом пикселе среза. Форма этой кривой в артерии и вене определяет артериальную и венозную функции, с помощью которых рассчитывают гемодинамические тканевые параметры [2, 6].

Особое место и значение для клинических исследований гемодинамики головного мозга в последнее время стал занимать метод маркирования артериальной крови - ИП ASL (Arterial Spin Labeling), с помощью которого можно исследовать мозговую перфузию (CBF) без применения контрастного вещества [14, 19, 20, 24].

Клиническое применение перфузионных компьютерной и магнитно-резонансной томографий в нейрохирургии и неврологии

В настоящее время в нейрохирургической практике перфузионные исследования проводятся, чтобы оценить гемодинамику опухолей головного мозга, провести дифференциальную диагностику поражений мозга, проводить мониторинг состояния опухоли после лучевой терапии и химиотерапии, диагностировать рецидив опухоли

и/или лучевой некроз, ЧМТ, оценить изменения церебрального кровотока при других заболеваниях и повреждениях ЦНС, например таких как ишемия/гипоксия, окклюзирующие заболевания магистральных артерий головы, заболевания крови, васкулиты, болезнь мойа-мойа и др. К перспективным направлениям относят использование перфузионных методов при эпилепсии, мигрени, вазоспазме, различных психических заболеваниях.

КТ- и МР-перфузионные карты позволяют количественно характеризовать зоны гипер- и гипоперфу-зии, что особенно важно для диагностики опухолевых и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ).

На первом месте по частоте использования пер-фузионных методов стоят ишемические поражения мозга. В настоящее время перфузионно-взвешенные изображения - неотъемлемая часть диагностического протокола у больного с подозрением на церебральную ишемию. Впервые клинически метод применили у человека именно для диагностики инсульта. На современном этапе перфузионная КТ/МРТ - пожалуй, единственный метод ранней верификации ишемии мозга, способный уловить снижение кровотока в зоне поражения уже в первые минуты после появления неврологических симптомов.

В нейрохирургии перфузионно-взвешенные изображения в основном используют для того, чтобы провести первичную дифференциальную диагностику степени злокачественности глиом. Следует помнить, что перфузионная МРТ и КТ не позволяют дифференцировать опухоли по их гистологической принадлежности, а тем более оценивать распространенность опухоли в мозговом веществе. Наличие очагов гиперперфузии в структуре астроцитомы предполагает повышение степени злокачественности поражения. Это основано на том, что при новообразованиях тканевая перфузия характеризует развитие аномальной сосудистой сети (неоангиогенез) в опухоли и ее жизнеспособность. Наличие аномальной сосудистой сети в опухоли может свидетельствовать об агрессивности последней, и наоборот - снижение перфузии в опухолевой ткани под действием радиоили химиотерапии может указывать на то, что достигнут лечебный эффект. Использование перфузионно-взвешенных изображений для выбора цели при стереотаксиче-ской пункции оказало большую помощь, особенно в группе глиом, характеризующихся слабым контрастированием или полным отсутствием контрастного усиления при стандартных КТ и МРТ (рис. 2.16, см. цв. вклейку).
При оценке гистологического типа новообразования и распространенности внемозговых объемных поражений в полости черепа возможности перфузи-онно-взвешенных изображений выше, чем при вну-тримозговых опухолях. С помощью перфузионно-взвешенных изображений успешно дифференцируют менингиомы и невриномы мостомозжечкового угла по характерно высоким показателям гемодинамики у первого типа. Существует четкая корреляция между локальным

кровотоком и данными прямой церебральной ангиографии в группе больных с менинги-омами. Опухоли, характеризующиеся наличием плотной рентгеноконтрастной тени в ранней капиллярной фазе ангиографии, имеют исключительно высокие показатели перфузии и отличаются высоким риском интраоперационного кровотечения в момент удаления. Весьма специфичны полученные при КТ пер-фузионно-взвешенные изображения в демонстрации кровоснабжения гемангиобластом задней черепной ямки - раннее и выраженное контрастирование в сочетании с высокой перфузией (рис. 2.17, см. цв. вклейку).

Особый интерес представляет МР-исследование мозговой гемодинамики без внутривенного использования контрастного препарата - метод мечения артериальных спинов. ИП ASL, которая в качестве болюса использует артериальную кровь с измененной намагниченностью, дает возможность исследовать мозговую перфузию (CBF) без применения контрастного вещества. Построение карт скорости мозгового кровотока с получением количественных оценок открывает новые возможности в изучении мозговой микроциркуляции. Такое исследование можно проводить при нейрохирургической патологии у большой категории больных: у детей, пожилых, диабетиков, пациентов с плохим состоянием сосудов и с заболеванием почек, а также и в норме, для оценки возрастных особенностей нормальной гемодинамики (рис. 2.18, см. цв. вклейку).

2.1.4.3. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Функциональная МРТ основана на усилении кровотока в мозге в ответ на увеличение нейрональной активности коры при действии соответствующего раздражителя. Картирование активности мозга позволяет выявить области нейрональной активации, возникающие в ответ на стимуляцию (моторные, сенсорные и другие раздражители).

Использование импульсной эхо-планарной последовательности на основе градиентного эха позволяет зарегистрировать МР-сигнал высокой интенсивности от активных участков коры мозга, причем время регистрации одного МР-изображения составляет около 100 мс. При функциональной МРТ сопоставляют интенсивность сигналов, зарегистрированных при физиологической нагрузке (активация) и в ее отсутствие (контроль). Участки статистически значимого повышения МР-сигнала, выявленные при последующей математической обработке изображений, соответствуют зонам нейрональной активности мозга. Их выделяют цветом, строят карты нейрональной активности и накладывают их на Т1-МРТ или на трехмерную модель поверхности мозга.

Клиническое применение функциональной магнитно-резонансной томографии

Картирование зон нейрональной активности мозга позволяет спланировать хирургический подход и исследовать патофизиологические процессы головного мозга.

Метод применяют в нейропсихологии при изучении когнитивных функций головного мозга. Он перспективен для выявления очагов эпилепсии.

Использование функциональной МРТ стало в настоящее время неотъемлемой частью МРТ-протокола у больных с опухолями головного мозга, расположенными около функционально значимых зон коры головного мозга (рис. 2.19, см. цв. вклейку).

В большинстве случаев полученные результаты адекватно отображают расположение сенсомоторной, речевой и слуховой зоны коры мозга. Перспективны в рамках одного МР-исследования у больных с опухолью мозга сочетания функциональной МРТ и трактографии с построением карт функционально значимой зоны коры и любого проводящего пути (например, пирамидного или зрительного тракта и др.) с наложением их на трехмерное изображение мозга. На основе совмещения полученных данных нейрохирурги планируют операционный подход и объем резекции новообразования, а радиологи рассчитывают области распределения дозы облучения опухоли.

2.1.4.4. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ

МР-спектроскопия позволяет неинвазивно получить информацию о метаболизме мозга. Протонная ^{1}H-МР-спектроскопия основана на «химическом сдвиге» - изменении резонансной частоты протонов, входящих в состав различных химических соединений. Этот термин ввел N. Ramsey в 1951 г., чтобы обозначить различия между частотами отдельных спектральных пиков. Единица измерения «химического сдвига» - миллионная доля (ppm). Приводим основные метаболиты и соответствующие им значения химического сдвига, пики которых определяются *in vivo* в протонном МР-спектре:

• NAA - N-ацетиласпартат (2,0 ppm);

• Cho - холин (3,2 ppm);

• Cr - креатин (3,θ3 и 3,94 ppm);

• mI - миоинозитол (3,56 ppm);

• Glx - глутамат и глутамин (2,1-2,5 ppm);

• Lac - лактат (1,32 ppm);

• Lip - липидный комплекс (0,8-1,2 ppm).

В настоящее время в протонной МР-спектроскопии используют два основных метода - одновоксель-ную и мультивоксельную (Chemical shift imaging) МР-спектроскопию. В последнем случае можно единовременно определять спектры от нескольких участков головного мозга.

При одновоксельной ^{1}H-МР-спектроскопии для анализа выбирают только один участок (воксел) мозга. Анализируя состав частот в регистрируемом от этого воксела сигнале, получают распределение пиков метаболитов по шкале химического сдвига (ppm). Соотношение между пиками метаболитов в спектре, уменьшение или увеличение высоты отдельных пиков спектра позволяют неинвазивно оценивать биохимические процессы, происходящие в тканях.

При мультивоксельной МР-спектроскопии получают МР-спектры для нескольких вокселов сразу, и можно сравнить спектры отдельных участков в зоне исследования. Обработка данных мультивоксель-ной МР-спектроскопии дает возможность построить параметрическую карту среза, на которой концентрация определенного метаболита отмечена цветом, и визуализировать распределение метаболитов в срезе, то есть получить изображение, взвешенное по химическому сдвигу.

Клиническое применение магнитно-резонансной спектроскопии

МР-спектроскопию в настоящее время довольно широко используют для оценки различных объемных образований головного мозга. Данные МР-спект-роскопии не позволяют с уверенностью предсказать гистологический тип новообразования, тем не менее большинство исследователей сходятся во мнении, что опухолевые процессы в целом характеризуются низким соотношением NAA/Cr, увеличением соотношения Cho/Cr и в некоторых случаях появлением пика лактата (рис. 2.20, см. цв. вклейку). В большинстве МР-исследований протонную спектроскопию применяли в дифференциальной диагностике астроцитом, эпендимом и примитивных нейроэпителиальных опухолей, предположительно определяя тип опухолевой ткани.

В клинической практике важно использовать МР-спектроскопию в послеоперационном периоде для диагностики продолженного роста новообразования, рецидива опухоли либо лучевого некроза. В сложных случаях ^{1}H-МР-спектроскопия становится полезным дополнительным методом в дифференциальной диагностике наряду с получением перфузионно-взвешенных изображений. В спектре лучевого некроза характерный признак - наличие так называемого мертвого пика, широкого лактат-липидного комплекса в диапазоне 0,5-1,8 ppm на фоне полной редукции пиков остальных метаболитов.

Следующий аспект использования МР-спектроско-пии - разграничение впервые выявленных первичных и вторичных поражений, дифференцировка их с инфекционными и демиелинизующими процессами. Наиболее показательны результаты диагностики абсцессов головного мозга. В спектре абсцесса на фоне отсутствия пиков основных метаболитов отмечено появление пика липид-лактатного комплекса и пиков, специфичных для содержимого абсцесса, таких как ацетат и сукцинат (продукты анаэробного гликолиза бактерий), аминокислоты валин и лейцин (результат протеолиза).

В литературе также очень широко исследуют информативность МР-спектроскопии при эпилепсии, при оценке метаболических нарушений и дегенеративных поражений белого вещества головного мозга у детей, при ЧМТ, ишемии мозга и других заболеваниях.

В практику сейчас стала также входить мульти-ядерная МР-спектроскопия на основе МР-сигнала ядер фосфора (рис. 2.21), углерода и некоторых других соединений [5, 15, 20]. В клинической практике в настоящее время применяется МР-спектроскопия по фосфору, позволяющая оценить энергетический метаболизм мозговой и патологической ткани и неин-вазивно измерить pH ткани.

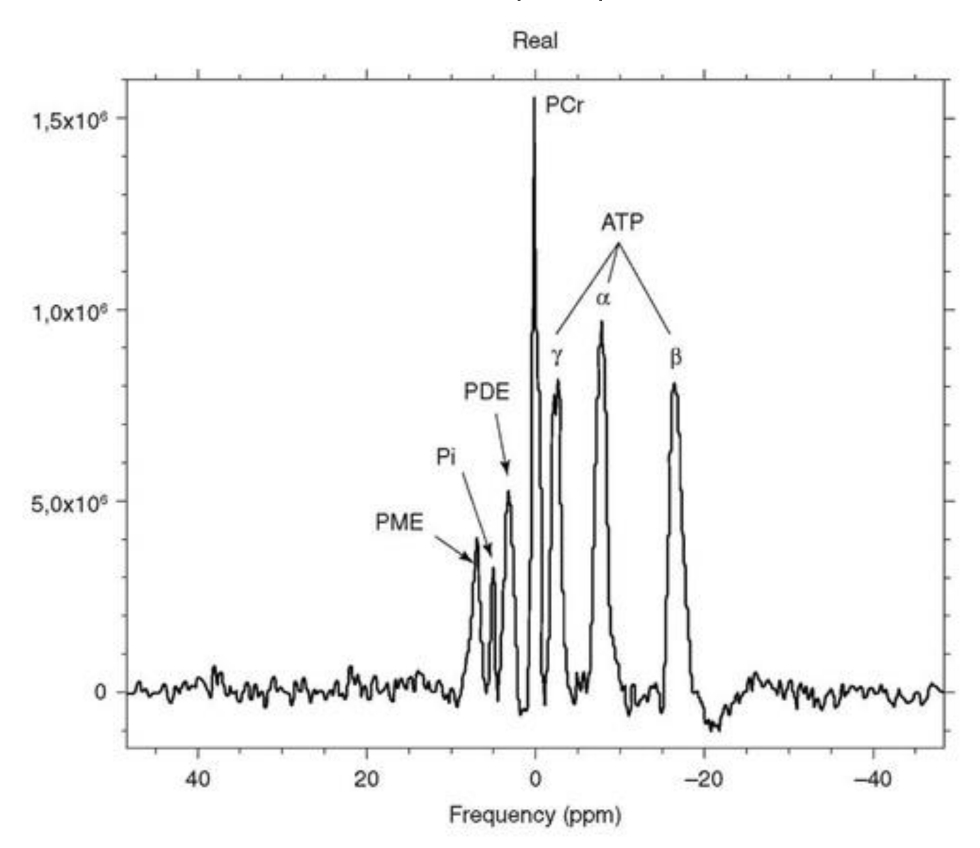


Рис. 2.21. Фосфорная магнитно-резонансная спектроскопия вещества мозга здорового добровольца. Пики спектра обозначены на рисунке. Первым по шкале химического сдвига слева от пика фосфокреатина (PCr) расположен пик фосфодиэфира (PDE), который отражает присутствие продуктов деградации фосфолипидов клеточных мембран, таких как фосфорил-холин, фосфо-рил-этаноламин, и самих липидов. Затем следуют пики неорганического фосфата - Pi и моноэфира - PME. Пик PME включает магнитно-резонансные сигналы от фосфатов сахаров: глюкоза-6-фосфата, сахароза-6-фосфата и гексоза-6-фосфата и от продуктов - предшественников мембранных фосфолипидов, которые частично перекрываются. Справа от пика PCr расположены три пика аденозинтрифосфата - ATP (γ, α, β). Фосфокреатин и ATP позволяют оценить энергетический баланс мозговой ткани. Количественно фосфорные спектры оценивают по отношению высот пиков метаболитов к высоте пика aATP или по отношению площадей под пиками к площади пика α ATP

Источник KingMed

Список литературы

1. Долгушин М.Б., Пронин И.Н., Туркин А.М. и соавт. 3DSWAN в оценке особенностей структуры глиобластом и метастазов в головной мозг на 3 Тл Мр томографе // Медицинская визуализация. 2012. №1. С. 26-35.
2. Захарова Н.Е., Корниенко В.Н., Потапов А.А., Пронин И.Н. Нейровизуализация структурных и гемо-динамических нарушений при травме мозга. М.: ИП «Т.А. Алексеева», 2013. 156 с.

3. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии. М.: Видар, 1997. 427 с.

4. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н. Компьютерная томография в нейрохирургической клинике. М.: Медицина, 1985. 230 с.

5. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. Т. I. М.: ИП «Т.М. Андреева», 2008. 455 с.

6. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. Т. II. Опухоли головного мозга. М.: «Т.М. Андреева», 2009. 462 с.

7. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. Т. III. Опухоли головного мозга. М.: «Т.М. Андреева», 2009. 463 с.

8. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Контрастирование в нейрорадиологии. М.: ИП «Т.А. Алексеева», 2010. 256 с.

9. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. Т. IV. Опухоли головного мозга. М., 2012. 502 с.

10. Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Арутюнов Н.В. и др. Нейрорадиология. Современное состояние и перспективы развития // Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии. Т. 1 / под ред. А.Н. Коновалова. М.: ИП «Т.А. Алексеева», 2012. С. 113-158.

11. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. Т. V. Патология спинного мозга и позвоночника. М., 2014. 685 с.

12. Нейровизуализация: избранные статьи (20002007) / под ред. В.Н. Корниенко, И.Н. Пронина. М.: ИП «Т.М. Андреева», 2008. 256 с.

13. Пронин И.Н., Туркин А.М., Долгушин М.Б. и др. Тканевая контрастность, обусловленная магнитной восприимчивостью: применение в нейрорентгенологии // Мед. виз. 2011. № 3. С. 75-84.
14. Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Подопригора А.Е., Захарова Н.Е. и др. Спиновое маркирование артериальной крови (ASL): метод визуализации и оценки мозгового кровотока // Лучевая диагностика и терапия. 2012. №3. С. 64-78.

15. Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине. Основной учебник Европейского форума по магнитному резонансу / пер. с англ. Д.В. Устюжанина; под ред. В.Е. Синицына. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 256 с.

16. Тиссен Т.П. Эндоваскулярное лечение артериове-нозных мальфораций спинного мозга. М., 2006. 357 с.

17. Тоноян А.С., Пронин И.Н., Пицхелаури Д.И. и др. Диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография: новый метод оценки негауссовской диффузии в нейрорадиологии // Медицинская физика. 2014. Т. 4; № 949. С. 57-67.

18. Тоноян А.С., Пронин И.Н., Пицхелаури Д.И. и др. Диффузионно-куртозисная МРТ в диагностике злокачественности глиом головного мозга // Медицинская визуализация. 2015. №17-18.

19. Alsop D.C., Detre J.A., Golay X. и др. Recommended Implementation of Arterial Spin-Labeled Perfusion MRI for Clinical Applications: A Consensus of the ISMRM Perfusion Study Group and the European Consortium for ASL in Dementia // MRM. 2015. Vol. 73. P. 102-116.

20. Edelman R., Zlatkin M.B., Hesselink J. Clinical Magnetic resonance Imaging. 2nd ed. W.B. Saunders Comp., 1996.

21. Haacke E.M., Mittal S., Wu Z. et al. Susceptibility Weighted Imaging: Technical Aspects and Clinical Applications. Part 1 // Am. J. Neuroradiol. 2009. Vol. 30. P. 19-30.

22. Kalander W. Computed tomography. Publics. MCD Verlag., 2000.

23. Osborn A. et al. Diagnostic Imaging. Brain. Amyrsys. 2010. 1200 p.

24. Shiroishi M.S., Castellazzi G., Boxerman J.L. et al. Principles of T2*-Weighted Dynamic Susceptibility Contrast MRI Technique in Brain Tumor Imaging // JMRI. 2015. Vol. 41. P. 296-313.

Источник KingMed

2.2. ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ

М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, А.Г. Труфанов

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) представляет собой метод прижизненного изучения метаболической и функциональной активности тканей организма. В основе метода лежит феномен позитронной эмиссии, наблюдающийся во введенном в организм радиофармпрепарате при его распределении и накоплении в различных органах. В неврологии основной точкой приложения метода является изучение метаболизма головного мозга при ряде заболеваний. Изменения накопления радионуклидов в какой-либо области головного мозга позволяют предполагать нарушение нейрональной активности.

В отличие от стандартных МРТ и КТ, которые прежде всего обеспечивают анатомическое изображение органа, при ПЭТ оцениваются функциональные изменения на уровне клеточного метаболизма, которые могут распознаваться уже на ранних, доклинических стадиях заболевания, когда структурные методы нейровизуализации не выявляют каких-либо патологических изменений.

При ПЭТ используются различные радиофармпрепараты, меченные позитрон-излучающими коротко-живущими радионуклидами (кислородом, углеродом, азотом, глюкозой), которые являются естественными метаболитами организма и включаются в обмен веществ вместе с собственными эндогенными метаболитами. Как результат становится возможным оценка процессов, протекающих на клеточном уровне.

Наиболее распространенным радиофармпрепаратом для ПЭТ является фтордезоксиглюкоза (ФДГ). Также для проведения ПЭТ из наиболее часто используемых РФП можно отметить ^{11}C-метионин (МЕТ) и ^{11}C-тирозин.

Лучевая нагрузка при максимальной дозе вводимого препарата соответствует лучевой нагрузке, получаемой пациентом при рентгенологическом исследовании грудной клетки в двух проекциях, что делает исследование относительно безопасным. Исследование противопоказано для людей, страдающих СД с уровнем сахара в крови >6,5 ммоль/л. Также противопоказаниями являются беременность и лактация.

Исследование проводится натощак (последний прием пищи за 4-6 ч до исследования). Продолжительность исследования от 30 до 75 мин в зависимости от объема исследования. На протяжении 30-40 мин, необходимых для включения введенного препарата в метаболические процессы организма, пациенты должны находиться в условиях, максимально снижающих возможность двигательной, речевой и эмоциональной активности с целью снижения вероятности возникновения ложноположительных результатов, что достигается помещением пациента в отдельную палату со звуконепроницаемыми стенами, в положении лежа с закрытыми глазами.

Оценку ПЭТ осуществляют визуальным и полуколичественным методами. Визуальная оценка ПЭТ-данных проводится с использованием как черно-белой, так и различных цветовых шкал, позволяющих определить интенсивность накопления РФП в различных отделах головного мозга, выявить очаги патологического метаболизма, оценить их локализацию, контуры и размеры.

Полуколичественный анализ проводится путем вычисления соотношения накопления радиофармпрепарата между двумя одинаковыми по размеру областями, причем одна из них соответствует наиболее активной части патологического процесса, другая неизмененному контралатеральному участку головного мозга. В качестве референтной зоны для сравнения также часто используются показатели метаболизма в мозжечке или средние значения.

Применение ПЭТ в неврологии позволяет решать следующие задачи: изучение метаболической активности определенных зон головного мозга при предъявлении различных стимулов, ранняя диагностика заболеваний, дифференциальная диагностика сходных по клиническим проявлениям патологических процессов, прогнозирование течения заболевания, оценка эффективности проводимой терапии.
Основными показаниями к использованию методики в неврологии являются:

• эпилепсия;

• цереброваскулярная патология;

• болезнь Альцгеймера (БА) и другие формы деменции;

• дегенеративные заболевания головного мозга [болезнь Паркинсона (БП), болезнь Гентингтона];

• демиелинизирующие заболевания;

• опухоли головного мозга.

2.2.1. Эпилепсия

ПЭТ с 18-ФДГ позволяет выявлять эпилептоген-ные очаги, особенно при фокальных формах эпилепсии, и проводить оценку метаболических нарушений в этих очагах. В межприступный период зона эпилеп-тогенного очага характеризуется гипометаболизмом глюкозы (рис. 2.22, см. цв. вклейку), причем область сниженного метаболизма в ряде случаев значительно превышает размеры очага, установленные с помощью структурных методов нейровизуализации. Кроме того, ПЭТ позволяет выявлять эпилептогенные очаги даже в отсутствие электроэнцефалографических и структурных изменений и может быть использована в дифференциальной диагностике эпилептических и неэпилептических приступов утраты сознания. Чувствительность и специфичность метода значительно возрастают при комбинированном применении ПЭТ с электроэнцефалографией.

В момент эпилептического приступа наблюдается увеличение регионарного метаболизма глюкозы в области эпилептогенного очага, часто в сочетании с супрессией в другой зоне мозга, а после приступа вновь регистрируется гипометаболизм, выраженность которого начинает достоверно уменьшаться через 24 ч от момента приступа.

ПЭТ может быть также успешно использована при решении вопроса о показаниях к хирургическому лечению различных форм эпилепсии. Предоперационная оценка локализации эпилептических очагов и функционально значимых зон дает возможность выбрать оптимальную тактику лечения, дать более объективный прогноз исходов предполагаемого вмешательства, уменьшить выраженность послеоперационного неврологического дефицита.

2.2.2. Цереброваскулярная патология

В диагностике ишемического инсульта ПЭТ рассматривается как метод определения жизнеспособной, потенциально восстановимой мозговой ткани в зоне ишемической полутени, что может позволить уточнить показания к проведению реперфузионной терапии (тромболизис). Использование лигандов центральных бензодиазепиновых рецепторов, которые являются маркерами нейронной целостности, позволяет достаточно четко отграничить безвозвратно поврежденную и жизнеспособную мозговую ткань в зоне ишемической полутени в ранней стадии инсульта. Также возможно проведение дифференциального диагноза между свежими и старыми ишемическими очагами у пациентов с повторными ишемическими атаками, между ишемическим инсультом и опухолью, геморрагическим инсультом и кровоизлиянием в опухоль.

2.2.3. Болезнь Альцгеймера и другие виды деменции

При постановке диагноза БА чувствительность ПЭТ составляет от 76 до 93% (в среднем 86%), что подтверждается материалами аутопсийного исследования.

ПЭТ при БА характеризуется выраженным фокальным уменьшением церебрального метаболизма (рис. 2.23, см. цв. вклейку) преимущественно в неокортикальных ассоциативных областях коры (задняя поясная, височно-теменная и лобная мультимодальная кора), причем изменения выражены больше в доминантном полушарии. В то же время относительно сохранными остаются базальные ганглии, таламус, мозжечок и кора, отвечающая за первичные сенсорные и моторные функции. Наиболее типичным для БА является билатеральный гипометаболизм в височно-теменных областях головного мозга, который в продвинутых стадиях может сочетаться со снижением метаболизма в лобной коре.

Деменция, обусловленная цереброваскулярным заболеванием, характеризуется преимущественным поражением лобных долей, включая поясную извилину и

верхнюю лобную извилину. Также у пациентов с сосудистой деменцией обычно обнаруживаются «пятнистые» участки снижения метаболизма в белом веществе и коре, часто поражаются мозжечок и субкортикальные структуры. Уменьшение кортикального метаболизма в основном связано с тяжестью субкортикальных патологических изменений, при этом лакунарные инфаркты сопровождаются снижением метаболизма в лобной коре, а перивентрикулярный лейкоареоз с общим гипометаболизмом коры головного мозга.

При фронтотемпоральной деменции выявляется снижение метаболизма в лобных, передних и медиальных отделах височной коры. У пациентов с демен-цией с тельцами Леви отмечается билатеральный височно-теменной дефицит метаболизма, напоминающий изменения при БА, но при этом часто вовлекаются затылочная кора и мозжечок, которые обычно интактны при деменции альцгеймеровского типа.

В табл. 2.1 приведены обобщенные литературные данные результатов изучения метаболизма головного мозга с помощью ПЭТ при различных состояниях, сопровождающихся деменцией.

Таблица 2.1. Паттерн метаболических изменений при различных состояниях, сопровождающихся деменцией

Этиология деменции	**Зоны нарушения метаболизма**
БА	Теменная, височная и задняя поясная кора поражается раньше всего при относительной сохранности первичной сенсо-моторной и первичной зрительной коры и при сохранности стриатума, таламуса и мозжечка. На ранних стадиях дефицит часто проявляется асимметрично, но дегенеративный процесс в конечном итоге проявляется билатерально
Сосудистая деменция	Гипометаболизм и гипоперфузия в пораженных кортикальных, субкортикальных областях и мозжечке
Деменция лобного типа	Лобная кора, передние отделы височной коры, медиотемпоральные отделы поражаются раньше всего (рис. 2.24, см. цв. вклейку) с изначально более высокой степенью тяжести поражения, чем теменная и латеральная височная кора, с относительной сохранностью первичной сенсомоторной и зрительной коры

Окончание табл. 2.1

Этиология деменции	**Зоны нарушения метаболизма**
Хорея Гентингтона	Хвостатое и чечевицеобразное ядро поражаются раньше с постепенным диффузным вовлечением коры
Деменция при БП	Нарушения, характерные для БА, но с более сохранной медиотемпоральной областью и меньшей сохранностью зрительной коры
Деменция с тельцами Леви	Нарушения, характерные для БА, но с меньшей сохранностью зрительной коры и, возможно, мозжечка

Перспективным является использование ПЭТ как предиктора развития деменции альцгеймеровского типа, особенно у пациентов с легкими и умеренными когнитивными расстройствами.

В настоящее время предпринимаются попытки с помощью ПЭТ изучать *in vivo* церебральный амилои-доз с использованием специальных лигандов амилоида, с целью доклинической диагностики деменции у лиц, имеющих факторы риска. Изучение выраженности и локализации церебрального амилоидоза также позволяет

достоверно улучшать диагностику БА на разных стадиях заболевания. Рассматриваются перспективы применения лигандов тау-белка, что может отражать выраженность дегенеративных изменений. Использование ПЭТ, особенно в динамике, также позволяет давать более определенный прогноз течения заболевания, а также объективно оценивать эффективность проводимой терапии.

2.2.4. Болезнь Паркинсона

ПЭТ с применением специфического лиганда F18-флюородопа позволяет при БП количественно определить дефицит синтеза и хранения допамина в пределах пресинаптических стриатных терминалей. Наличие характерных изменений позволяет уже на ранних, иногда доклинических, стадиях заболевания установить диагноз и организовать проведение профилактических и лечебных мероприятий.
Использование ПЭТ позволяет проводить дифференциальный диагноз БП с другими заболеваниями, в клинической картине которых присутствует экстрапирамидная симптоматика, например с мультиси-стемной атрофией.

Оценить состояние самих дофаминовых рецепторов можно с помощью ПЭТ с лигандом Д2 рецепторов раклопридом. При БП уменьшается количество пресинаптических дофаминергических окончаний и количество переносчика дофамина в синаптической щели, в то время как при других нейродегенератив-ных заболеваниях, например при мультисистемной атрофии, прогрессирующем надъядерном параличе и кортикобазальной дегенерации - уменьшается количество дофаминовых рецепторов в полосатом теле.

Кроме того, применение ПЭТ позволяет прогнозировать течение и темпы прогрессирования заболевания, оценивать эффективность проводимой медикаментозной терапии, помогать в определении показаний к хирургическому лечению.

2.2.5. Хорея Гентингтона и другие гиперкинезы

ПЭТ при хорее Гентингтона характеризуется уменьшением метаболизма глюкозы в области хвостатых ядер, что делает возможным преклиническую диагностику заболевания у лиц, имеющих высокий риск развития болезни по результатам ДНК-исследования (ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота).

При торсионной дистонии ПЭТ с 18-ФДГ выявляет снижение регионарного уровня метаболизма глюкозы в хвостатом и лентиформном ядрах и в лобных проекционных полях медиодорсального таламического ядра при сохранном общем уровне метаболизма.

2.2.6. Рассеянный склероз

ПЭТ с 18-ФДГ у больных с рассеянным склерозом (РС) демонстрирует диффузные изменения мозгового метаболизма, в том числе и в сером веществе. Выявленные количественные метаболические нарушения могут служить в качестве маркера активности заболевания, а также отражать патофизиологические механизмы развития обострений, прогнозировать течение заболевания и оценивать эффективность проводимой терапии.

2.2.7. Опухоли головного мозга

КТ и МРТ позволяют получать достоверную информацию о локализации и объеме опухолевого поражения мозговой ткани, однако не обладают достаточной возможностью для того, чтобы с высокой точностью дифференцировать доброкачественное поражение от злокачественного. Кроме того, структурные методы нейровизуализации не обладают достаточной специфичностью для дифференцировки между рецидивом опухоли и лучевым некрозом. В этих случаях ПЭТ является методом выбора. Кроме того, ПЭТ может быть использована для определения оптимальной зоны с целью выполнения биопсии и для контроля эффективности проводимой противорецидивной терапии.

Наряду с 18-ФДГ для диагностики опухолей головного мозга используются другие радиофармпрепараты, например ^{11}C-метионин и ^{11}C-тирозин. В частности, ПЭТ с ^{11}C-метионином является более чувствительным для выявления астроцитом (рис. 2.25-2.26, см. цв. вклейку), чем ПЭТ с 18-ФДГ, и также может применяться для оценки низкозлокачественных опухолей. ПЭТ с ^{11}C-тирозином может дифференцировать злокачественную опухоль от доброкачественных поражений головного мозга. Кроме того, высоко- и низкодифференциро-ванные опухоли головного мозга показывают различную кинетику поглощения данного радиофармпрепарата.

В настоящее время ПЭТ является одним из самых высокоточных и высокотехнологичных исследований для диагностики различных заболеваний нервной системы. Кроме этого, данный метод может применяться в качестве исследования функционирования головного мозга у здоровых людей в научно-исследовательских целях.

Использование метода в связи с недостаточной оснащенностью и высокой стоимостью достаточно ограничено и доступно лишь в крупных исследовательских центрах, однако потенциал ПЭТ остается довольно высоким. Чрезвычайно перспективным представляется внедрение методики, предусматривающей одномоментное выполнение МРТ и ПЭТ с последующим совмещением полученных изображений, что позволит получать максимум информации как о структурных, так и о функциональных изменениях в различных отделах мозговой ткани. Альтернативой ПЭТ в какой-то мере

могут служить другие методы функциональной нейровизуализации, такие как МР-спектроскопия, однофотонная эмиссионная КТ, перфузионная и функциональная МРТ.

Список литературы

1. Власенко А.Г., Барон Ж.-К., Дерлон Ж.-М. Роль позитронной эмиссионной томографии в диагностике, лечении и прогнозировании исхода сосудистых заболеваний головного мозга // Неврологический журнал. 1998. №5. С. 45-51.

2. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М., 2006. 216 с.

3. Емелин А.Ю., Одинак М.М., Труфанов Г.Е. и др. Возможности позитронной эмиссионной томографии в дифференциальной диагностике деменций // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. 2010. №4 (32). С. 46-51.

4. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Поздняков А.В. и др. Функциональная нейровизуализация в диагностике деменций (обзор литературы) // Вест. Рос. Воен.-мед. акад. 2006. №1(15). С. 101-111.

5. Alexander G.F., Chen K., Pietrini P. et al. Longitudinal PET Evaluation of Cerebral Metabolic Decline in Dementia: A Potential Outcome Measure in Alzheimer's Disease Treatment Studies // Am. J. Psychiatry. 2002. Vol. 159. N5. P. 738-745.

6. Agdeppa E.D., Kepe V., Shoghi-Jadid K. et al. In vivo and in vitro labeling of plaques and tangles in the brain of an Alzheimer's disease patient: a case study (abstr) // J. Nucl. Med. 2001. Vol. 42, N 1. P. 65.

7. Bakshi R., Miletich R.S., Kinkel P.R. et al. High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography shows both global and regional cerebral hypometabolism in multiple sclerosis // J. Neuroimaging. 1998. N 8. P. 228-234.

8. Chen W., Silverman D.H., Delaloye S. et al. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy // J. Nucl. Med. 2006. Vol. 47, N 6. P. 904-911.

9. Che; telat G., Desgranges B., de la Sayette V. et al. Mild cognitive impairment. Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? // Neurology. 2003. N 60. P. 1374-1377.

10. De Reuck J., Leys D., De Keyser J. Is positron emission tomography useful in stroke? // Acta Neurol. Belg. 1997. N 97. P. 168-171.

11. Devous M.D. Functional brain imaging in the dementias: role in early detection, differential diagnosis, and longitudinal studies // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2002. N 29. P. 1685-1696.

12. Duncan J.S. Imaging and epilepsy // Brain. 1997. N 120. P. 339-377.

13. Fazekas F., Alavi A., Chawluk J.B. et al. Comparison of CT, MR, and PET in Alzheimer's dementia and normal aging // J. of Nuclear Med. 1989. Vol 30. N 10. P. 16071615.

14. Hayden M.R., Hewitt J., Stoessl A.J. et al. The combined use of positron emission tomography and DNA polymorphisms for preclinical detection of Huntington's disease // Neurology. 1987. N 37. P. 1441-1447.

15. Heiss W.D., Kracht L., Grond M. et al. Early [(11)C] Flumazenil/H(2)O positron emission tomography predicts irreversible ischemic cortical damage in stroke patients receiving acute thrombolytic therapy // Stroke. 2000. N 31. P. 366-369.

16. Heiss W.D., Hilker R. The sensitivity of 18-fluorodopa positron emission tomography and magnetic resonance imaging in Parkinson's disease // Eur. J. Neurol. 2004. N 11. P. 5-12.

17. Herholz K. FDG PET and differential diagnosis of dementia // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 1995. N 9. P. 6-16.

18. Karbe H., Holthoff V.A., Rudolf J. et al. Positron emission tomography demonstrates frontal cortex and basal ganglia hypometabolism in dystonia // Neurology. 1992. N 42. P. 1540-1544.

19. Mielke R., Heiss W.D. Positron emission tomography for diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia // J. Neural. Transm. 1998. N 53. P. 237-250.

20. Mintun M.A., Larossa G.N., Sheline Y.I. et al. [11C] PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease // Neurology. 2006. Vol. 67, N 3. P. 446-452.

21. Patwardhan M.B., McCrory D.C., Matchar D.B. et al. Alzheimer Disease: Operating Characteristics of PET A Meta-Analysis // Radiology. 2004. N 231. P. 73-80.

22. Pauleit D., Floeth F., Hamacher K. et al. O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas // Brain. 2005. N 128. P. 678-687.

23. Shinotoh H., Inoue O., Hirayama K. et al. Dopamine D1 receptors in Parkinson's disease and striatonigral degeneration: a positron emission tomography study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1993. N 56. P. 467-472.

24. Silverman D.H. Brain 18F-FDG PET in the Diagnosis of Neurodegenerative Dementias: Comparison with Perfusion SPECT and with Clinical Evaluations Lacking Nuclear Imaging // J. Nucl. Med. 2004. Vol. 45. N 4. P. 594-607.

25. Silverman D.H., Small G.W., Chang C.Y. et al. Positron Emission Tomography in Evaluation of Dementia Regional Brain Metabolism and Long-term Outcome // JAMA. 2001. Vol. 286. N 17. P. 2120-2127.

26. Snow B.J. Positron emission tomography in Parkinson's disease // Can. J. Neurol. Sci. 1992. N 19. P. 138-141.

27. Sultzer D.L., Mahler M.E., Cummings J.L. et. al. Cortical abnormalities associated with subcortical lesions in vascular dementia. Clinical and position emission tomographic findings // Arch. Neurol. 1995. Vol. 52, N 8. P. 773-780.

28. Swartz B.E., Brown C., Mandelkern M.A. et al. The use of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (FDG-PET) positron emission tomography in the routine diagnosis of epilepsy // Mol. Imaging. Biol. 2002. N 4. P. 245-252.

29. Tai Y.F., Piccini P. Applications of positron emission tomography (PET) in neurology // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004. N 75. P. 669-676.

2.3. АНГИОГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

И.Н. Пронин, В.Н. Корниенко, Л.М. Фадеева

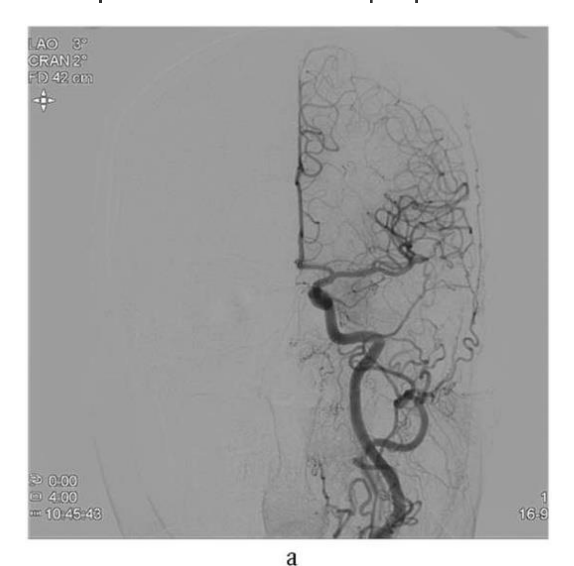
Церебральная ангиография - метод исследования сосудистой системы головного и спинного мозга путем введения контрастного препарата в артерии, кровоснабжающие головной мозг. Впервые предложена Моницем в 1927 г., но широкое применение в клинической практике началось лишь в 1940-е годы. Совершенствование рентгеновской аппаратуры, создание внутрисосудистых катетерных систем, появление рентгеноперационных и новых рентгеноконтраст-ных препаратов позволило перейти к изолированному контрастированию бассейнов сначала магистральных, а потом и интракраниальных артерий. Стало возможным проведение **селективной ангиографии**- метода, при котором катетер после пункции и катетеризации крупной артерии (как правило, бедренной) проводят под флюороскопическим рентгеновским контролем в определенный сосудистый бассейн мозга (селективная ангиография) или отдельный сосуд (суперселективная ангиография), после чего внутри-артериально вводят контрастное вещество с серийной съемкой черепа в соответствующей проекции. Современные ангиографические установки - телевизионные системы, в которых регистрацию рентгеновского пучка выполняют с помощью электронно-оптического преобразователя и телевизионной камеры или позиционно-зарядовой системы. Зарегистрированные видеосигналы оцифровывают с высоким разрешением, и компьютер проводит математическую обработку всей серии цифровых изображений, состоящую в вычитании из каждого серийного изображения так называемой маски - первого изображения в серии, полученного до введения контрастного препарата. После вычитания «маски» на изображениях остаются лишь контуры сосудов, заполняемых контрастным веществом по мере его прохождения по сосудистой системе. Костные структуры при этом практически не видны (рис. 2.27). Этот метод получил название «цифровая субтракционная ангиография».

В настоящее время церебральную ангиографию применяют в основном при подозрении на артериальную или артериовенозную аневризму сосудов головного мозга, как метод дооперационной диагностики и послеоперационного контроля, а также при определении тромбоза или стеноза магистральных сосудов на шее. По-прежнему важно применение церебральной ангиографии в определении источников кровоснабжения и взаимоотношений с крупными артериями различных опухолей головного мозга, в первую очередь расположенных базально на основании черепа, что позволяет планировать операционный доступ и объем удаления (менингиомы, аденомы гипофиза и др.). В ряду показаний к цифровой субтракционной ангиографии остается планирование лучевой терапии при небольших артериовенозных мальформациях.

Новые возможности в визуализации сосудистой патологии ЦНС открылись с внедрением в клиническую практику методов 3D-реконструкции. Стало возможным

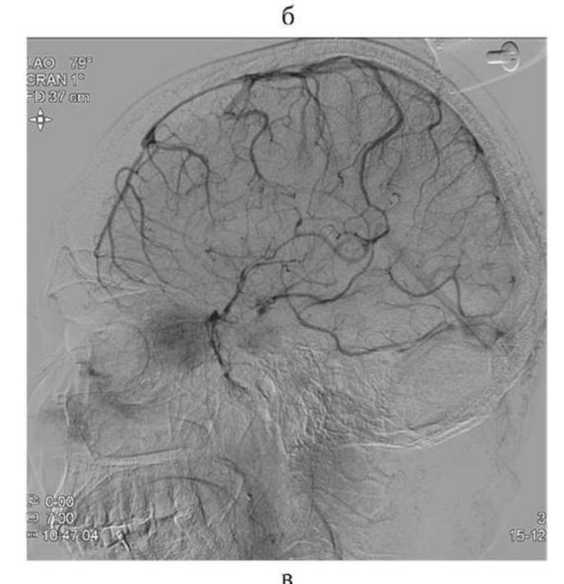
сочетать высокое разрешение ангиографии и построение трехмерных моделей сосудов мозга (рис. 2.28, см. цв. вклейку). В последнее время на смену ЭОПам пришли системы плоскопараллельных позиционно-чувствительных детекторов, которые позволили повысить разрешение до 2048x2048 пикселов, отношение сигнал/шум и контрастность ангиографических исследований.

Рис. 2.27. Серийная цифровая ангиография пациента с новообразованием в орбите: ангиограммы в артериальную фазу в прямой (а) и боковой (б) проекции, а также в венозную фазу ангиографии (в) демонстрируют строение артериальной и венозной систем полости черепа и кровоснабжение опухоли из глазной артерии



а

б



в

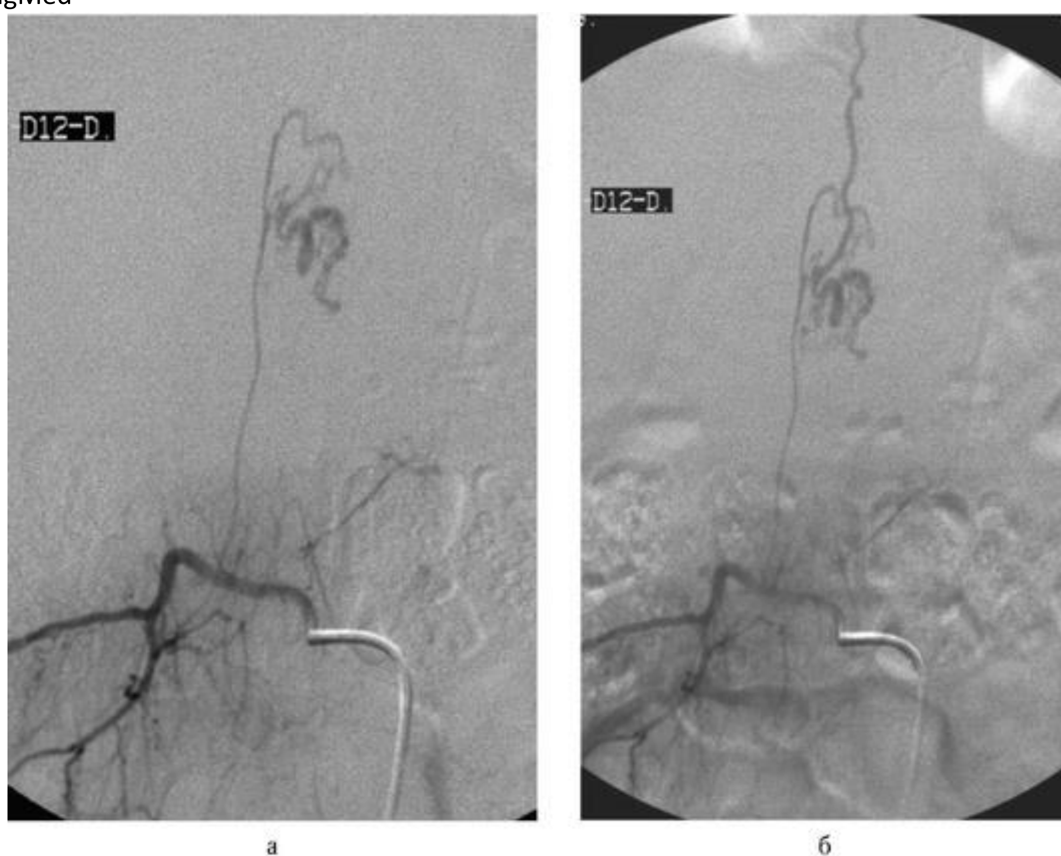


Рис. 2.30. Суперселективная ангиограмма межреберной артерии справа на уровне 1_и позвонка при артериовенозной мальформации нижнегрудного отдела спинного мозга (уровень Th$_{XN}$позвонка). В артериальной фазе контрастируется артериовенозная мальформа-ция с приводящим сосудом и отводящей извитой веной

Высокое быстродействие современных ангио-графических систем позволяет регистрировать проекционные данные с разных ракурсов и применять томографические методы обработки этих данных с построением 2D-сечений, 3D-моделей сосудов и даже перфузионных карт.

На основе новых методов обработки динамики мозгового кровотока, полученного на основе прямого введения контрастного препарата в артериальное русло головного мозга, стала не только возможной субъективная оценка особенностей кровоснабжения, например опухолей мозга, но и исследование отдельных количественных показателей гемодинамики (время достижения пика и др.). Это оказалось востребовано в ангиографических исследованиях, где применяется методика интраартериальной эмболизации патологических опухолевых сосудов (рис. 2.29, см. цв. вклейку).

Метод цифровой субтракционной ангиографии лежит в основе интервенционных эндовазальных методов лечения сосудистых заболеваний головного и спинного мозга, которые в нейрохирургии относят к малоинвазивным. Это направление в настоящее время выделено в отдельную специальность - интервенционную нейрорентгенологию.

Спинальную ангиографию применяют для исследования сосудов, кровоснабжающих спинной мозг. Методика проведения исследования аналогична церебральной ангиографии. Через катетер, установленный в бедренную артерию, осуществляют катетеризацию артерии, в бассейне которой предполагают сосудистую патологию (как правило, это межреберные артерии). Селективная спинальная ангиография - основной метод диагностики артериовенозных мальформаций спинного мозга, позволяющий выявлять как афферентные, так и эфферентные сосуды мальформации (рис. 2.30). Реже ее используют, чтобы определить кровоснабжение некоторых видов опухолей позвоночника и спинного мозга, например геман-гиом и гемангиобластом. Катетеризация сосудов, питающих спинной мозг и позвоночник, позволяет не только выявлять сосудистую патологию, но одновременно выполнять эмболизацию артериовенозных мальформаций и крупных сосудов, участвующих в кровоснабжении опухоли.

2.4. УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.Д. Стулин, Д.С. Солонский, С.А. Труханов

История УЗ-методов в медицине насчитывает уже более 60 лет и началась с появления метода эхоэнцефалоскопии (ЭхоЭС), разработанного в 1956 г., когда шведский нейрохирург L. Leksell использовал модифицированный аппарат для промышленной УЗ-дефектоскопии с целью оценки смещения внутричерепных структур. С этого же времени применяется ультразвуковая допплерография (УЗДГ), основанная на анализе допплеровского сдвига частот УЗ-колебаний, отраженных от движущихся в потоке крови эритроцитов. Впервые этот метод был применен S. Satomura в 1955 г. и позволял оценивать только степень сдвига частот. Однако в течение следующего десятилетия методика была отработана, появилась возможность оценивать сначала направление кровотока, а затем и анализировать спектрограмму потока. С 1970-х годов получила развитие УЗ-визуализация органов и тканей - эхотомография или двумерное УЗИ. Сочетание этой методики с ультразвуковой доп-плерографией положило начало методу цветового дуплексного сканирования. В 1982 г. R. Aaslid впервые применил метод транскраниальной допплерографии (ТКДГ) - допплеровского исследования кровотока во внутричерепных сосудах через кости черепа.

В последние десятилетия разработка новых монокристаллических УЗ-датчиков, увеличение вычислительной мощности процессоров УЗ-сканеров, отработка новых алгоритмов оптимизации УЗ-изображения позволили поставить качество УЗ-визуализации на новый уровень. Появилась возможность УЗИ структуры периферических нервов, мышц при неврологической патологии. Такая визуализация применялась в медицине и ранее, но преимущественно для УЗ-навигации при проведении анестезиологического пособия или для диагностики повреждения нервов в травматологии/ортопедии. Первое в мире описание ультразвуковой навигации при проведении люмбаль-ной пункции было сделано в 1972 г. в нашей стране Ю.Н. Богиным и И.Д. Стулиным.

В нашей стране вклад в развитие УЗ-методов в неврологии внесли многие исследователи. Это И.А. Ско-рунский, Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин, Ю.М. Никитин, Г.И. Кунцевич, Д.В. Свистов, Б.В. Гайдар, И.А. Вознюк, А.Р. Шахнович, В.А. Шахнович, В.П. Куликов, Е.Б. Куперберг, В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк, В.Г. Салтыкова, А.Н. Кузнецов, А.О. Чечеткин, Т.В. Балахонова, М.В. Шумилина и многие другие.

В настоящее время УЗ-методы не уходят в прошлое, но широко применяются в диагностике многих неврологических заболеваний, успешно дополняя как клиническое исследование, так и нейрофизиологические и нейровизуализационные методики.

2.4.1. Эхоэнцефалоскопия

ЭхоЭС - метод выявления внутричерепной патологии, основанный на УЗ-эхолокации так называемых сагиттальных структур мозга, в норме занимающих срединное положение по отношению к височным костям черепа. В тех случаях, когда производят графическую регистрацию отраженных сигналов, исследование называют эхоэнцефалографией. Все современные приборы имеют возможности эхоэнцефалографа.

Метод основан на способности ультразвука отражаться от границ сред, имеющих разное акустическое сопротивление. От УЗ-датчика, работающего в импульсном режиме, через пластину височной кости сигнал проникает в полость черепа и, частично отражаясь от границ сред с разной акустической плотностью, возвращается к датчику, работающему между импульсами в режиме приема сигнала. Глубина залегания эхогенной границы определяется по времени до получения отраженного импульса.

При этом регистрируют три наиболее типичных и постоянных эхосигнала. Первый - интенсивный сигнал от костной пластинки черепа, на которой установлен датчик, так называемый начальный комплекс (НК). Второй сигнал формируется за счет отражения УЗ-луча от срединных структур мозга. К ним относят межполушарную щель, прозрачную перегородку, III желудочек и эпифиз (рис. 2.31). Общепринятым является обозначение сигнала от всех перечисленных образований как срединное (middle) эхо (М-эхо). Третий постоянно регистрируемый сигнал вызван отражением ультразвука от внутренней поверхности височной кости, противоположной расположению излучателя, - конечный комплекс (КК). Помимо этих наиболее мощных, постоянных и типичных для здорового мозга сигналов, в большинстве случаев можно зарегистрировать сигналы меньшей амплитуды, расположенные по обе стороны от М-эхо. Они обусловлены отражением ультразвука от височных рогов боковых желудочков мозга и называются латеральными сигналами. В норме латеральные сигналы обладают существенно меньшей мощностью по сравнению с М-эхо и располагаются симметрично по отношению к срединным структурам.
В настоящее время в России общепринята следующая символика описания эхограмм:

• НК - начальный комплекс;

• М - срединное эхо;

• SpD - положение прозрачной перегородки справа;

• Sp S - положение прозрачной перегородки слева;

• MD - дистанция до М-эхо справа;

• MS - дистанция до М-эхо слева;

• КК - конечный комплекс;

• Dbt (TR) - межвисочный диаметр в трансмиссионном режиме;

• Р - амплитуда пульсации сигнала М-эхо в процентах.

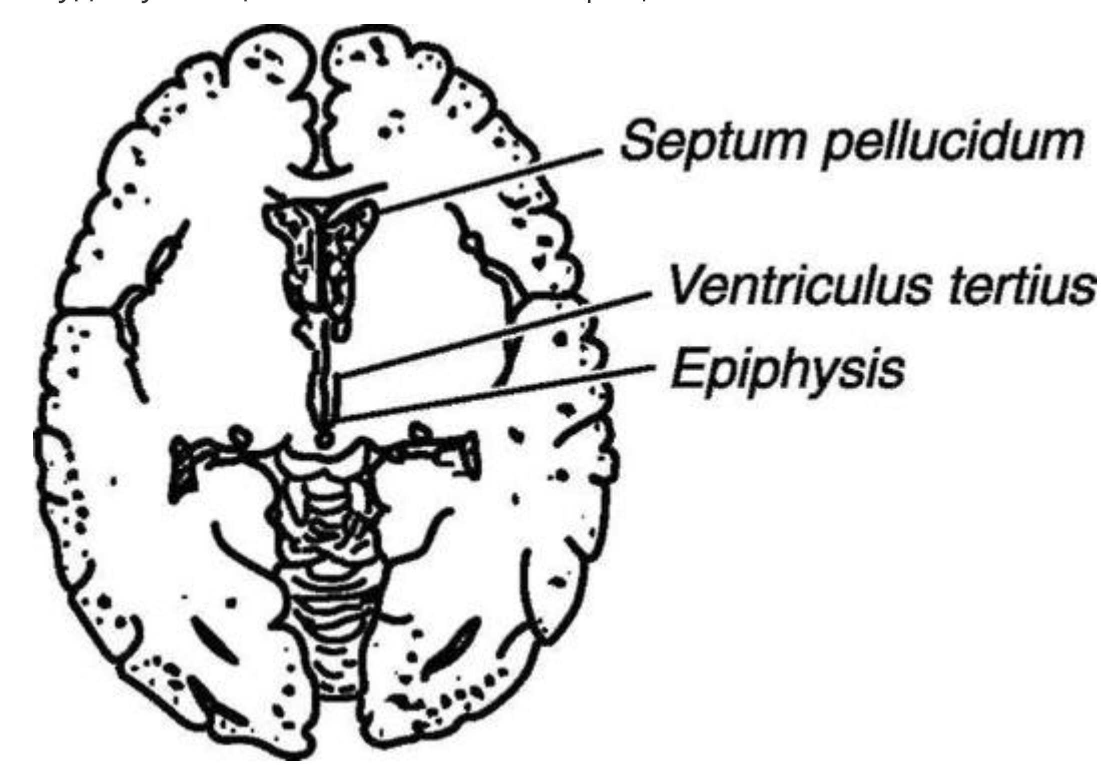


Рис. 2.31. Схема основных структур, формирующих М-эхо: передний отдел - прозрачная перегородка; средний и задний отделы - III желудочек и эпифиз

Основная цель ЭхоЭС - экспресс-диагностика объемных полушарных процессов. Метод позволяет получить косвенные диагностические признаки наличия

или отсутствия одностороннего объемного полушар-ного процесса (точность этих диагностических критериев составляет 90-96%), а также оценить приблизительный размер и локализацию объемного образования в пределах пораженного полушария, состояние желудочковой системы и ликвороциркуляции.

Иногда, помимо косвенных критериев, удается получить прямые признаки полушарных патологических процессов, то есть сигналы, непосредственно отраженные от опухоли, внутримозгового кровоизлияния, травматической оболочечной гематомы, аневризмы или кисты. Вероятность их выявления весьма незначительна - 6-10%.

ЭхоЭС наиболее информативна при латерализо-ванных объемных супратенториальных поражениях (первичные или метастатические опухоли, внутри-мозговое кровоизлияние, оболочечная травматическая гематома, абсцесс, туберкулома). Возникающее при этом смещение М-эхо позволяет определить наличие,

сторонность, приблизительную локализацию и объем, а в отдельных случаях и наиболее вероятный характер патологического образования.

ЭхоЭС абсолютно безопасна как для пациента, так и для оператора. Ее можно проводить практически в любых условиях: в стационаре, поликлинике, в машине «скорой помощи», у постели больного, «на местности» (при наличии автономного блока питания). Какой-либо специальной подготовки больного также не требуется. Эхолокация срединных структур производится последовательно справа и слева через височные кости в эмиссионном режиме, а затем одновременно с обеих сторон в трансмиссионном режиме для определения совпадения сигналов М-эхо с истинным срединным положением (рис. 2.32).

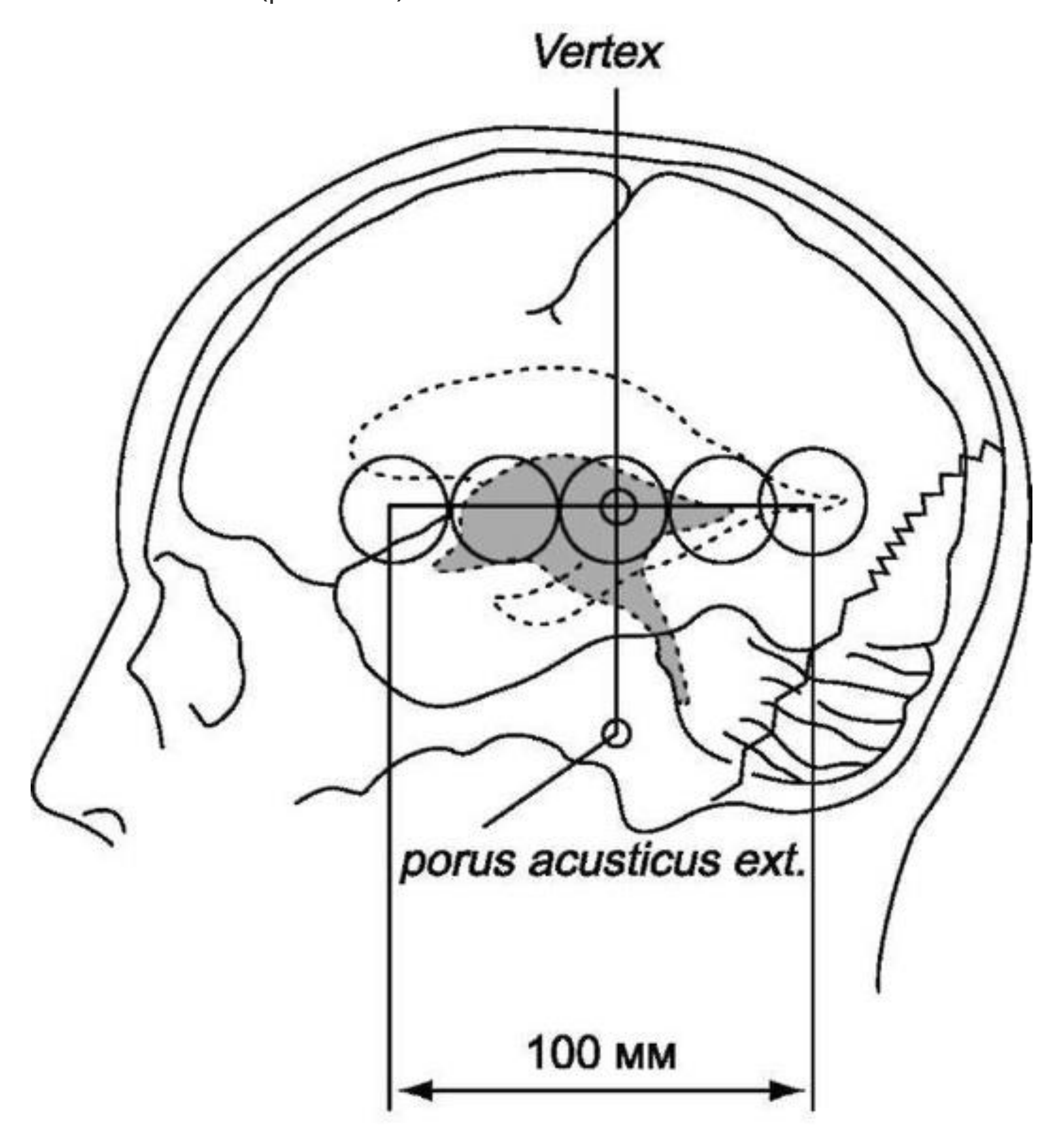


Рис. 2.32. Схема вариантов расположения датчиков при локации срединных структур - большая линейная протяженность М-эхо (по И.А. Скорунскому, 1969)

В типичных ситуациях при отсутствии патологии картина М-эхо настолько проста и стереотипна, что ее интерпретация не представляет никакой сложности.

Следует помнить, что в норме существует несколько вариантов эхограмм (рис. 2.33).

После идентификации и измерения дистанции до М-эхо измеряют его ширину. Следует отметить, что данные о взаимоотношениях межвисочного диаметра с шириной III желудочка, полученные H. Pia еще в 1968 г. при сопоставлении ЭхоЭС с результатами пнев-моэнцефалографии и патоморфологических исследований, хорошо коррелируют с современными данными, полученными при КТ (табл. 2.2). Отношение ширины III желудочка к дистанции КК, выраженное в процентах, - достаточно близкий аналог вентрикуло-краниального коэффициента III желудочка (рис. 2.34, см. цв. вклейку).

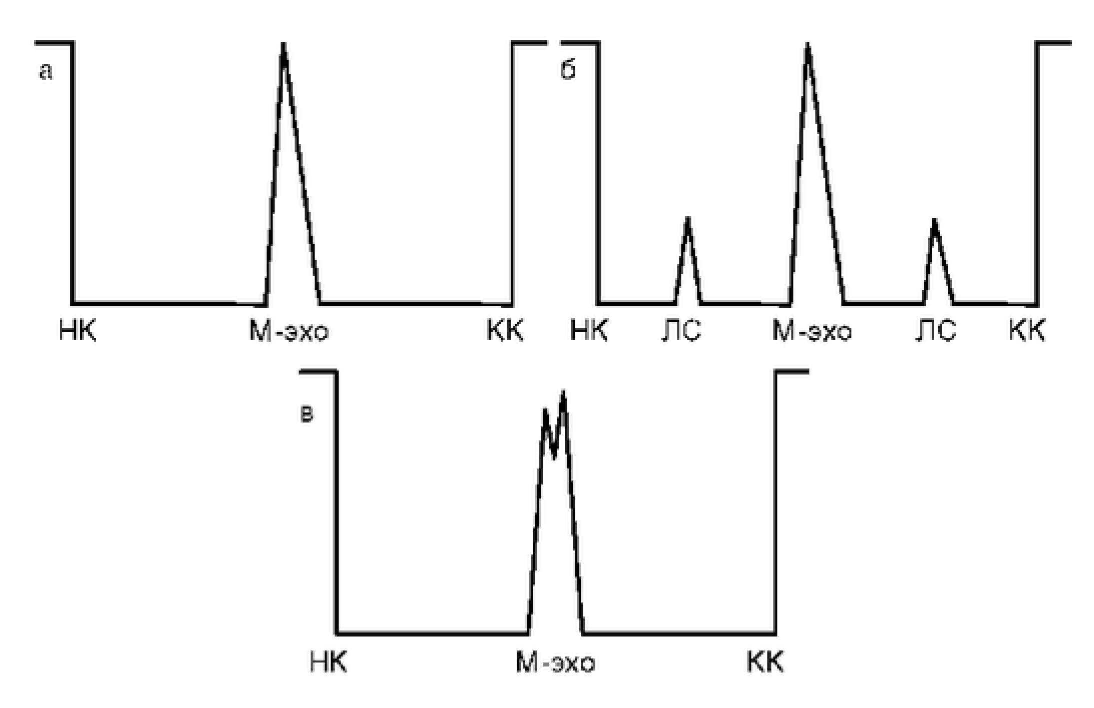


Рис. 2.33. Варианты эхограмм в норме (схематично) (НК - начальный комплекс; КК - конечный комплекс): М-эхо в виде одного остроконечного вертикального пика (а); в виде одного остроконечного вертикального пика при наличии латеральных сигналов ЛС (б); с раздвоенной вершиной и умеренно расширенным основанием (в)

Таблица 2.2. Соотношение между шириной III желудочка и межвисочным размером

Ширина III желудочка, мм («а» на рис. 2.34, см. цв. вклейку)	Межвисочный размер, см («б» на рис. 2.34, см. цв. вклейку)
3,0	12,3
4,0	13,0-13,9
4,6	14,0-14,9
5,3	15,0-15,9
6,0	16,0-16,4

Также отмечают наличие, количество, симметрию и высоту латеральных сигналов, степень их пульсации.

Амплитуда пульсации эхосигнала на современных компьютерных эхоэнцефалографах рассчитывается в режиме эхопульсографии и выражается в процентах. Большинство авторов считают нормальной амплитуду пульсации М-эхо в проекции III желудочка от 10 до 25-30% (рис. 2.35, см. цв. вклейку).

Следует отметить, что регистрация эхопульсации мозга - уникальная, но явно недооцениваемая возможность ЭхоЭС. Известно, что в нерастяжимой полости черепа в период систолы и диастолы происходят последовательные объемные колебания сред, связанные с ритмичным изменением количества крови, находящейся интракраниально. Это приводит к ритмичному изменению границ и степени изгиба стенки желудочковой системы мозга по отношению к фиксированному УЗ-лучу, что и регистрируется в форме эхопульсации. Венозный компонент церебральной гемодинамики также оказывает влияние на эхопуль-сацию. В 1981 г. нами было проведено экспериментальное исследование на собаках с моделированием нарастающего отека мозга при непрерывном измерении артериального, венозного, ликворного давления, мониторинге эхопульсации и УЗДГ магистральных сосудов. Результаты эксперимента убедительно продемонстрировали взаимозависимость величины ВЧД, характера и амплитуды пульсации М-эхо с показателями экстра- и интрацеребральной артериальной и венозной циркуляции. При умеренном повышении давления ликвора III желудочек, в норме представляющий собой небольшую щелевидную полость с практически параллельными стенками, становится умеренно растянутым. Это отражается на эхопуль-сограмме в виде увеличения пульсации до 50% и выше. При значительном повышении ВЧД нередко регистрируют необычный характер эхопульсации, не синхронный с ритмом сердечных сокращений (как в норме), а в 3-4 раза большей частоты, «порхающего» (ундулирующего) характера. Может отмечаться также появление «медленных» волн частотой 0,3-0,4 Гц. При выраженном повышении ВЧД вены и венозные сплетения спадаются. Таким образом, при значительно затрудненном оттоке ликвора желудочки мозга чрезмерно расширяются, их стенки принимают округлую форму. Более того, в случаях асимметричной гидроцефалии, которую часто наблюдают при односторонних объемных процессах в полушариях, сдав-ление гомолатерального очагу бокового желудочка и межжелудочкового отверстия Монро приводит к усилению удара струи ликвора в противоположную стенку III желудочка, вызывая его дрожание. Таким образом, регистрируемый простым и доступным методом феномен усиленной порхающей пульсации М-эхо на фоне расширения сигналов III и боковых желудочков в сочетании с внутричерепной венозной дисциркуля-цией по данным УЗДГ и ТКДГ - характерный симпто-мокомплекс окклюзионной гидроцефалии.

При смещении М-эхо его величину определяют следующим образом (рис. 2.36): из большей дистанции до М-эхо (а) вычитают меньшую (б) и полученную разницу делят пополам. Деление на 2 производят в связи с тем, что при измерении дистанции до срединных структур одно и то же смещение учитывается дважды: один раз прибавляясь к расстоянию до теоретической сагиттальной плоскости (со стороны большей дистанции) и другой раз вычитаясь из него (со стороны меньшей дистанции).

Для верной трактовки полученных данных кардинальное значение имеет вопрос о физиологически допустимых пределах дислокации М-эхо (в норме). Большая заслуга в решении данной проблемы принадлежат Л.Р. Зенкову (1969), убедительно доказавшему, что допустимым следует считать отклонение не более 0,57 мм. По его мнению, если смещение превышает 0,6 мм, вероятность объемного процесса составляет 4%; сдвиг М-эхо на 1 мм повышает этот показатель до 73%, а сдвиг на 2 мм - до 99%. Хотя некоторые авторы считают такие корреляции несколько преувеличенными, тем не менее из этого тщательно верифицированного ангиографией и оперативными вмешательствами исследования очевидно, насколько рискуют ошибиться исследователи, которые полагают физиологически допустимыми величины смещения в 2-3 мм. Эти авторы значительно сужают диагностические возможности ЭхоЭС, искусственно исключая небольшие смещения, которые как раз и следовало бы выявлять, когда начинается поражение полушарий мозга.

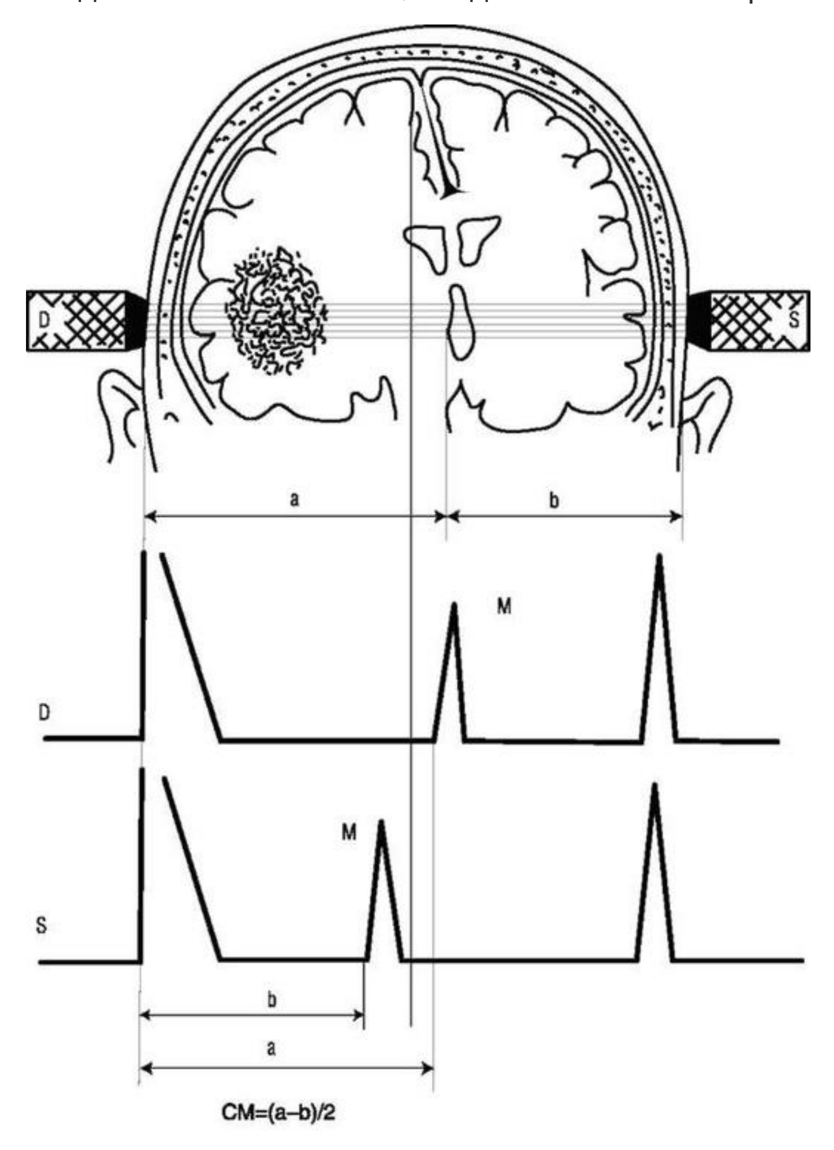


Рис. 2.36. Схема определения величины смещения М-эхо. Большая (а) и меньшая (b) дистанция до М-эхо. М - М-эхо; D - локация справа; S - локации слева (по И.А. Скорунскому, 1969)

2.4.1.1. ЭХОЭНЦЕФАЛОСКОПИЯ ПРИ ОПУХОЛЯХ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ МОЗГА

Размер смещения при определении М-эхо в области над наружным слуховым проходом зависит от локализации опухоли по длиннику полушария. Наибольшую величину смещения регистрируют при опухолях височных (в среднем до 11 мм) и теменных (до 7 мм) долей. Естественно, меньшие дислокации фиксируют при опухолях в полюсах полушарий - затылочной (до 5 мм) и лобной (до 4 мм) долях. При опухолях срединной локализации смещения может не быть или оно не превышает 2 мм. Четкой зависимости между величиной смещения и характером опухоли нет, но в целом при доброкачественных опухолях смещение в среднем меньше (до 7 мм), чем при злокачественных (до 11 мм).

2.4.1.2. ЭХОЭНЦЕФАЛОСКОПИЯ ПРИ ПОЛУШАРНОМ ИНСУЛЬТЕ

Цели проведения ЭхоЭС при полушарных инсультах следующие.

• Ориентировочно определить характер острого нарушения мозгового кровообращения.

• Спрогнозировать течение инсульта (и в особенности кровоизлияния).

• Определить показания к нейрохирургическому вмешательству.

• Оценить, насколько эффективно устранен отек мозга.

• Оценить эффективность хирургического лечения. Полушарные кровоизлияния сопровождаются смещением М-эхо в 93% случаев.

При полушарных инфарктах мозга смещение также развивается в 20% случаев. В первые часы при острых нарушениях мозгового кровообращения отмечается смещение срединных структур у большинства больных с полушарными кровоизлияниями и отсутствие - при инфаркте мозга. При динамическом исследовании выясняется, что если для внутри-мозгового кровоизлияния характерно возникновение дислокации (в среднем на 5 мм) тотчас после развития клинической картины, то при инфаркте мозга смещение М-эхо (обычно на 1,5-2,5 мм) возникает у 20% больных через 24-42 ч. Таким образом, в диагностике полушарного инсульта критерий наличия или отсутствия смещения М-эхо нельзя считать абсолютно надежным, тем не менее можно считать, что полушарные кровоизлияния обычно вызывают более существенное смещение М-эхо (в среднем на 5 мм), в то время как инфаркт мозга либо не сопровождается дислокацией, либо она не превышает 2,5 мм. Наиболее выраженные дислокации срединных структур при инфаркте мозга наблюдают в случае продолженного тромбоза внутренней сонной артерии с разобщением виллизиева круга.

Что касается прогнозирования течения внутри-мозговых гематом, то нами выявлена выраженная корреляции между локализацией, величиной, темпом развития кровоизлияния и размером и динамикой смещения М-эхо. Так, при дислокации М-эхо менее 4 мм заболевание при отсутствии осложнений чаще всего заканчивается благополучно в отношении как жизни, так и восстановления утраченных функций. Напротив, при смещении срединных структур на 5-6 мм летальность возрастала на 45-50% либо оставалась грубая очаговая симптоматика. Прогноз становился практически абсолютно неблагоприятным при сдвиге М-эхо более 7 мм (летальность 98%). Важно отметить, что современные сопоставления данных КТ и ЭхоЭС касательно прогноза геморрагий подтверж-дяют эти давно полученные данные. Таким образом, повторное проведение ЭхоЭС у больного с острым нарушением мозгового кровообращения, особенно в сочетании с УЗДГ/ТКДГ, имеет огромное значение для неинвазивной оценки динамики нарушений гемо- и ликвороциркуляции. В частности, некоторые исследования по клинико-инструментальному мониторингу инсульта показали, что и для больных с тяжелой ЧМТ, и для пациентов с проградиентным течением острых нарушений мозгового кровообращения характерны так называемые иктусы - внезапные повторные ишемические-ликвородинамические кризы. Они особенно часто возникают в предутренние часы, и в ряде наблюдений увеличение отека (нарастание смещения М-эхо) наряду с появлением «порхающих» эхопульсаций III желудочка предшествовали клинической картине прорыва крови в желудочковую систему мозга при явлениях резкой венозной дисцир-куляции, а иногда и элементов реверберации в интра-краниальных сосудах. Следовательно, этот необременительный и доступный комплексный УЗ-контроль за состоянием пациента может стать веским основанием для назначения повторной КТ и консультации нейрохирурга с целью определить целесообразность деком-прессионной краниотомии.

2.4.1.3. ЭХОЭНЦЕФАЛОСКОПИЯ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМАХ

Катастрофическое состояние проблемы травматизма в России общеизвестно. Дорожно-транспортные происшествия (ДТП) в настоящее время выделены как один из основных источников гибели населения (в первую очередь от ЧМТ). Еще более прискорбным представляется тот факт, что, по данным патологоанатомов, в значительном числе случаев аутопсий (до 25%) находят нераспознанные при жизни травматические оболочечные гематомы. 20-летний опыт обследования более 1500 больных с тяжелыми ЧМТ с помощью ЭхоЭС и УЗДГ (результаты которых были сопоставлены с данными КТ/МРТ, оперативного вмешательства и/или аутопсии) свидетельствует о высокой информативности этих методов в распознавании осложненных ЧМТ. Была описана триада УЗ-феноменов травматической субдуральной гематомы (рис. 2.37, см. цв. вклейку):

• смещение М-эхо на 3-11 мм контралатерально гематоме;

• наличие перед конечным комплексом сигнала, напрямую отраженного от оболочечной гематомы при осмотре со стороны непораженного полушария;
• регистрация при УЗДГ мощного ретроградного потока по глазничной вене на стороне поражения.

Регистрация указанных УЗ-феноменов позволяет в 96% случаев установить наличие, сторонность и приблизительные размеры подоболочечного скопления крови. Поэтому некоторые авторы считают обязательным проведение ЭхоЭС всем пациентам, перенесшим даже легкую ЧМТ, поскольку никогда не может быть полной уверенности в отсутствии субклинической травматической оболочечной гематомы. В подавляющем большинстве случаев неос-ложненных ЧМТ эта простая процедура выявляет либо абсолютно нормальную картину, либо незначительные косвенные признаки повышения ВЧД (усиление амплитуды пульсации М-эхо в отсутствие его смещения). При этом одновременно решается важный вопрос о целесообразности проведения более дорогостоящих КТ/МРТ.

2.4.1.4. ЭХОЭНЦЕФАЛОСКОПИЯ ПРИ ГИДРОЦЕФАЛИИ

Синдром гидроцефалии может сопровождать внутричерепные процессы разной этиологии. Алгоритм выявления гидроцефалии с помощью ЭхоЭС основан на оценке ширины сигнала III желудочка, а также взаиморасположения сигнала от М-эхо, измеренного трансмиссионным методом, с отражениями от латеральных сигналов (среднеселлярный индекс). Величина данного индекса обратно пропорциональна степени расширения боковых желудочков.

Среднеселлярный индекс у взрослых в норме составляет ≥4, пограничными с нормой следует считать значения от 4,1 до 3,9; патологическими - менее 3,8. В последние годы показана высокая корреляция таких показателей с результатами КТ. В частности, среднеселлярный индекс достаточно хорошо связан с ВКИ1 (рис. 2.38, см. цв. вклейку), а отношение ширины III желудочка по данным ЭхоЭС к конечному комплексу очень тесно кореллирует с ВКИЗж (рис. 2.34, см. цв. вклейку) - этот показатель в среднем ниже на 0,5%.
В заключение приводим типичные УЗ-признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома:

• расширение и расщепление до основания сигнала от III желудочка;

• увеличение амплитуды и протяженности латеральных сигналов;

• усиление и/или ундулирующий (высокочастотный) характер пульсации М-эхо;

• увеличение индексов, характеризующих цир-куляторное сопротивление по данным УЗДГ и ТКДГ;

• регистрация венозной дисциркуляции по экстра- и интракраниальным сосудам (особенно по глазничным и яремным венам, а также усиление потока по прямому синусу).

2.4.1.5. ВОЗМОЖНЫЕ ОШИБКИ В ИНТЕРПРЕТАЦИИ ЭхоЭС

По данным большинства авторов, обладающих значительным опытом использования ЭхоЭС в плановой и неотложной неврологии, точность исследования при определении наличия и сторонности объемных супратенториальных поражений составляет 92-97%. Следует отметить, что даже среди самых искушенных исследователей частота ложноположительных или ложноотрицательных результатов наиболее высока при осмотре больных с острым поражением мозга (острое нарушение мозгового кровообращения, ЧМТ). Значительный, особенно асимметричный, отек мозга приводит к наибольшим затруднениям при интерпретации эхограммы из-за наличия множественных дополнительных отраженных сигналов, в том числе достаточно высокой амплитуды, из-за чего трудно четко определить передний фронт М-эхо.

В редких случаях двусторонних супратенториаль-ных процессов (чаще всего метастазы опухолей или двусторонние оболочечные гематомы) отсутствие смещения М-эхо (вследствие «уравновешенности» влияний в обеих гемисферах) приводит к ложно-отрицательному заключению об отсутствии объемного процесса.

При исследовании необходимо учитывать также наличие подкожных гематом и/или одностороннего отека мягких тканей головы в лобно-теменно-височ-ной области, которые, смещая датчик относительно
фактической сагиттальной линии, могут приводить как к ложноположительным (при отсутствии смещения М-эхо), так и к ложноотрицательным (при смещении М-эхо в сторону подкожной гематомы) заключениям.

При субтенториальных объемных процессах с окклюзионной симметричной гидроцефалией может сложиться ситуация, когда одна из стенок III желудочка занимает оптимальное положение для отражения ультразвука, что и создает иллюзию смещения срединных структур. Верному распознаванию стволового поражения может помочь регистрация ундулирующей пульсации М-эхо.

Во всех сомнительных случаях следует рекомендовать проведение методов нейровизуализации.

2.4.2. Ультразвуковая допплерография

УЗДГ достаточно простой и распространенный метод локации сосудов. Основная задача УЗДГ в ангио-неврологии заключается в выявлении гемодинамиче-ски значимых нарушений кровотока в магистральных артериях и венах головы. В настоящее время эта методика считается скрининговой, подходящей для первичного

обследования пациентов. Самое важное преимущество УЗДГ - простота и быстрота исследования.

При проведении УЗДГ локации доступны общие сонные артерии и область их бифуркации, наружные и внутренние сонные артерии, подключичные и позвоночные артерии (рис. 2.39-2.41, рис. 2.43, см. цв. вклейку). Поэтому исследование можно разделить на каротидную и вертебральную допплерографию. Еще одной важной частью этого исследования является периорбитальная допплерография - локация надблоковой и глазничной артерий, необходимая для оценки коллатерального кровоснабжения через глазничный анастомоз при гемодинамически значимых стенозах (рис. 2.42, см. цв. вклейку).

В основе метода УЗДГ лежит эффект Допплера - изменение частоты сигнала, отраженного от движущегося объекта. Степень изменения частоты называется допплеровским сдвигом частот. Он зависит от скорости и направления движения объекта. При изучении системы кровообращения основным движущимся объектом в сосуде, отражающим сигнал, являются эритроциты. Допплеровский сдвиг частот измеряется в килогерцах (кГц), однако во всех современных УЗ-системах более традиционным является пересчет его в сантиметры в секунду (см/с).
Формула допплеровского сдвига частот:

$F_D=(2F_0 \times V \times Cos\alpha)/c$,

где F_0 - частота посылаемого УЗ-сигнала, V - линейная скорость потока, α - угол между осью сосуда и УЗ-пучком, c - скорость ультразвука в тканях (1540 м/с). Таким образом, частота отраженного сигнала будет отличаться от частоты посылаемого.

На рис. 2.44 схематически изображен УЗ-сенсор, озвучивающий движение эритроцитов по сосудам. Одна половина такого датчика испускает УЗ-колебания частотой 4 мГц в «постоянно-волновом» режиме. Другая половина датчика, расположенная под некоторым углом к поверхности передающей части, регистрирует УЗ-энергию, отраженную от потока крови. Второй пьезокристалл датчика установлен таким образом, что область максимальной чувствительности представляет собой цилиндр размерами 4,5x3,5 мм, начинающийся в 3 мм от акустической линзы датчика. Для исследования более поверхностно расположенных сосудов меньшего диаметра используются датчики 8 мГц, реже 16 мГц, также работающие в постоянно-волновом или импульсном режимах.

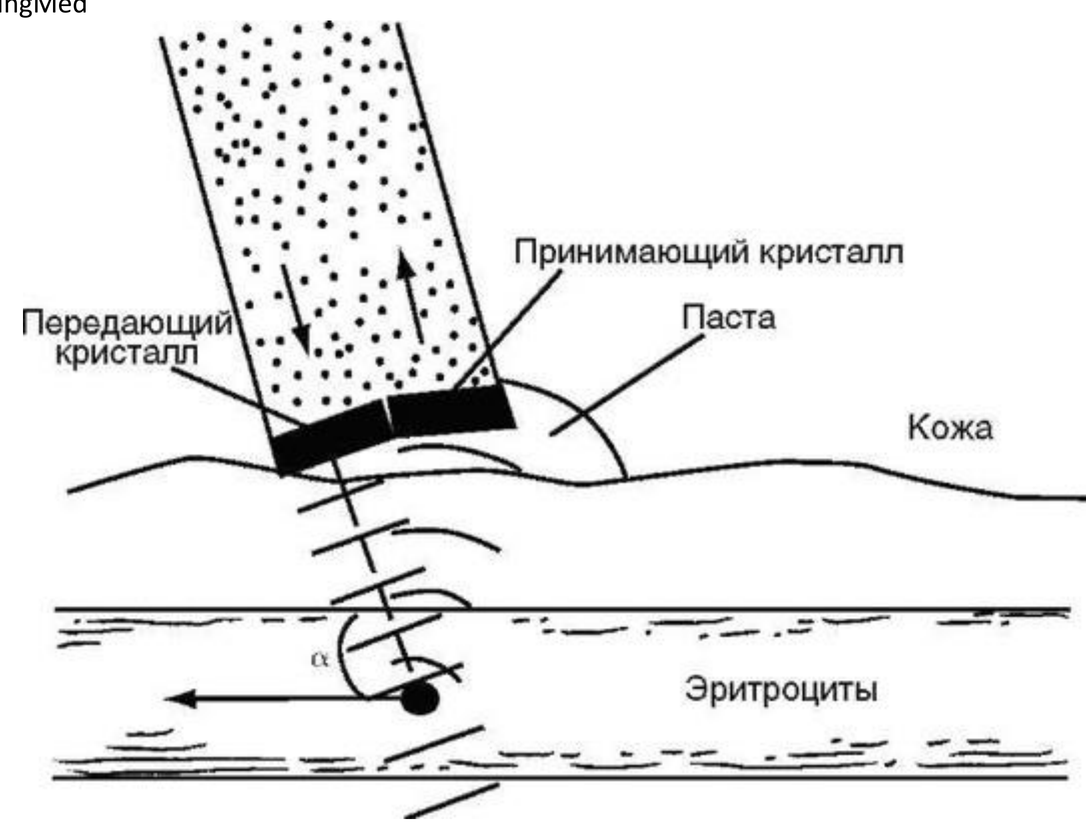


Рис. 2.44. Схематическое изображение ультразвукового сенсора, излучающего ультразвуковые колебания в постоянно-волновом режиме: передающий и принимающий пьезокристаллы, расположенные под углом, установлены над проекцией сосуда; α - угол между осью сосуда и ультразвуковым пучком

Следует понимать, что полученные значения скорости кровотока в сосуде не являются абсолютно верными, они зависят от угла, под которым проводят исследование. Чем меньше этот угол, тем достовернее значения. Наиболее достоверными являются измерения скорости в сосудах с кровотоком, имеющим практически параллельное направление с УЗ-лучом (плоскостью сканирования), и наоборот, если сосуд расположен практически перпендикулярно плоскости сканирования, то и погрешность будет максимальная. Современные приборы настроены таким образом, что оптимальным является угол от 30 до 60°.
Указанная разница в частотах выделяется и воспроизводится звуковым сигналом и графической регистрацией в виде «огибающей» кривой допплеровского сдвига частот и спектрограммы. Более того, можно определить направление потока крови, так как циркуляция, идущая к УЗ-датчику, увеличивает частоту принимаемого сигнала, тогда как поток, направленный в противоположную сторону, ее уменьшает.

Огибающая допплеровского спектра имеет форму пульсограммы, отдельные ее компоненты соответствуют фазам сердечного цикла.

Сама спектрограмма представлена в двухосевой системе.

По оси X отображается время в секундах, а по оси Y - допплеровский сдвиг частот в килогерцах, либо более привычные в клинике скорость в сантиметрах в секунду. Выше изолинии регистрируется направление потока крови на датчик, а ниже изолинии - от датчика.

В самой спектрограмме яркость точек отражает количество эритроцитов, двигающихся в просвете в одном направлении с данной скоростью. Чем большее количество элементов движется с одной скоростью, тем более яркой и узкой будет полоса допплеровского сдвига частот в спектре. Между этой полосой и изолинией будет присутствовать темное спектральное окно. При наличии в кровотоке элементов, двигающихся с разной скоростью и в разном направлении (наличие турбулентности), спектральное окно будет сужаться.

В зависимости от скорости и направления движения частиц выделяют три типа потоков.

1. Параллельный, где скорость потоков всех слоев крови, и центральных, и пристеночных, по сути равна. Такая модель потока характерна для восходящей части аорты.

2. Параболический, или ламинарный, при котором присутствует градиент центральных (максимальная скорость) и пристеночных (минимальная скорость) слоев. Разница между скоростями максимальна в систолу и минимальна в диастолу, причем указанные слои не смешиваются между собой. Подобный вариант течения крови отмечают в непораженных магистральных артериях головы.
3. Турбулентный, или вихреобразный, поток возникает вследствие неровности и/или сужения сосудистой стенки, в первую очередь при стенозах. Поток меняет свои свойства при приближении, непосредственном прохождении и после выхода из места стеноза. Упорядоченные слои крови перемешиваются, вызывая хаотические перемещения эритроцитов с разными скоростями.

Существует несколько способов анализа возникающего допплеровского сдвига частот.

Первый - это качественный анализ, то есть анализ наблюдаемых аудиовизуальных феноменов.

Сюда относят определение направления кровотока, оценку формы огибающей допплеровского спектра (соответствие ее пульсограмме, наличие четко определяемых фаз или монофазность, появление дополнительных зубцов и инцизур, появление различного рода деформаций в виде «плато» в фазу систолы и т.п.), оценку спектрограммы на предмет заполнения спектрального окна.

Также для каждого сосуда характерно свое «звучание», резко меняющееся при патологии.

Прямое озвучивание сосуда возможно, поскольку характеристики сдвига частот при допплеровском исследовании находятся в пределах, воспринимаемых человеческим ухом, - от 20 до 22 000 Гц.

• В неизмененных артериях, где элементы крови при ламинарном потоке имеют нормальную линейную скорость, слышен четкий «напевный», пульсирующий синхронно с сердечными сокращениями сигнал.

• Наличие стеноза по-разному изменяет «мелодию» артерии. В зависимости от степени сужения сигнал становится более высоким (большие скорости), отрывистым, порой свистящим. При субтотальном стенозе могут возникать резкие звуки: «крик чайки», вибрация, «мур-мур»-феномен или слабый дующий «демпфированный» сигнал.
• Сигнал потока по венам имеет абсолютно отличающиеся от артериального аудиологические характеристики. Он напоминает либо морской прибой, либо почти немодулированный дующий шум, практически не связанный с сердечными сокращениями, зато весьма зависимый от дыхательных экскурсий.

Подобный чисто аудиологический анализ доппле-ровского сдвига, воспроизводимого портативным карманным прибором, может быть полезным в условиях скорой медицинской помощи и при скрининго-вых исследованиях.

Тем не менее главный метод оценки допплеровско-го сдвига частот - количественный.

Проводится оценка максимальной систолической линейной скорости кровотока (ЛСК максимальная или пиковая, V_S), средней или усредненной во времени скорости кровотока (средняя ЛСК, V_{mean}), конечной диастолической скорости кровотока (диастолическая ЛСК, V_d), а также различных индексов.

Средняя ЛСК отражает средневзвешенную скорость кровотока. Считается, что именно она имеет наибольшее значение для объективизации ЛСК. Ее рассчитывают по формуле:

$$V_{mean} - (V_S + 2V_d)/3.$$

Если максимальная систолическая скорость зависит от объема сердечного выброса, диаметра и эластичности сосуда, вязкости крови, то диастолическая скорость связана исключительно с уровнем сопротивления кровотоку - чем оно больше, тем ниже диасто-лическая составляющая потока. С целью уточнения взаимозависимости указанных параметров допплеро-соннограммы с различными степенями артериовеноз-ной дисциркуляции предложен целый ряд индексов и функциональных тестов, наиболее распространенные из которых перечислены ниже.

Индекс циркуляторного сопротивления (резистив-ный индекс), индекс Пурселло вычисляют по формуле:

$$RI-(V_s-V_d)/V_s.$$

Индекс циркуляторного сопротивления для общей сонной артерии в норме составляет 0,55-0,75, при стенозе становится более 0,75. Индекс циркулятор-ного сопротивления возрастает также по мере повышения ВЧД. При крайних проявлениях отека мозга индекс становится запредельно высоким - более 0,95. При подобных состояниях, характерных для так называемой тампонады мозга, по внутренней сонной артерии регистрируют патологическую модель ревер-берирующего потока типа «вперед-назад». Сочетание подобного варианта потока с прекращением регистрации сигнала от глазничных артерий вкупе с резким падением-прекращением циркуляции по средней мозговой артерии по данным ТКДГ - четкие критерии прекращения интрацеребральной перфузии, то есть смерти головного мозга. Напротив, при такой патологической модели кровотока, как артериовенозная мальформация, перемещение значительных объемов крови из артериального бассейна в венозный сопровождается снижением индекса циркуляторного сопротивления менее 0,5.
Пульсационный индекс (PI), или индекс Гослинга, вычисляется по формуле:

$$PI-(V_s-V_d)/V_{mean}.$$

Данный индекс также позволяет судить об изменении периферического сопротивления. Нормальные значения для общей сонной и внутренней сонной артерии <2. Индекс может служить для косвенной оценки повышения ВЧД, особенно при повторных динамических осмотрах ургентных больных. Снижение индекса до 0,6 и менее характерно для постстенотического кровотока.

Индекс спектрального расширения, индекс Арбелли вычисляют по формуле:

$$ИСР-(V_s-V_{mean})V_s.$$

В норме индекс спектрального расширения в общей сонной артерии составляет 32-55%, так как в фазу систолического пика максимум допплеровского сдвига перемещается в сторону высоких частот, а ширина спектра уменьшается, проявляясь «пустой» зоной (так называемое спектральное окно) над изолинией под систолическим пиком. В фазу диастолы распределение скоростей потока в сосуде приближается к параболическому, распределение частот доп-плеровского сдвига становится более равномерным, так что «пустая» зона около нулевой линии заполняется. Этот индекс первым меняется при появлении признаков турбулентости кровотока в сосуде, то есть

при развитии гемодинамически значимого стеноза. При сужении сонной артерии он может увеличиваться до 80%.

Большинство исследователей единодушны в том, что попытка стандартизации показателей ЛСК по разным бассейнам магистральных артерий головы вряд ли целесообразна. Это обусловлено рядом причин: невозможностью учета угла наклона сенсора (см. формулу допплеровского смещения частот), необходимого для точного подсчета скоростных показателей; неопределенностью точного положения измерительного объема в просвете сосуда - центральная позиция по диаметру или «пристеночная». При этом если для сонных артерий указанные проблемы вполне преодолимы, то локация позвоночных артерий значительно сложнее. Это связано и с физиологической асимметрией позвоночной артерии (левая обычно на 1-3 мм шире правой), и с трудностями нахождения единственного доступного для озвучивания при УЗДГ сегмента V3, и, главное, со значительно более частыми аномалиями вертебробазилярного бассейна (гипоплазиями, извитостью - до 15% всех пациентов). Кроме того, для верной интерпретации допплеросонограмм следует помнить о возрастных особенностях. По мере физиологического взросления, старения человека закономерно меняются параметры кровотока по магистральным артериям головы.
Учет вышеуказанных особенностей побуждает полагать основным диагностическим параметром не абсолютную величину ЛСК, а степень ее асимметрии и изменения направления. Тем не менее по обобщенным данным показатели ЛСК по магистральным артериям головы у здоровых людей в возрасте от 20 до 60 лет в среднем составляют: по общей сонной артерии - 50 см/с, по внутренней сонной артерии - 75 см/с, по позвоночной артерии - 25 см/с, по глазничной артерии - 15 см/с.

Большое значение при проведении УЗДГ имеет выполнение ряда уточняющих компрессионных проб, позволяющих косвенно определить функционирование коллатеральной системы мозга, которая имеет важнейшее значение как в патогенезе, так и в саноге-незе стеноокклюзирующих поражений.

Различают несколько видов коллатералей.

• Экстра-экстракраниальные перетоки:

◊ анастомоз между затылочной артерией (ветвью наружной сонной артерии) и шейными артериями (мышечными ветвями позвоночной артерии);

◊ соединение между верхней щитовидной артерией (ветвью наружной сонной артерии) и нижней щитовидной артерией (из системы ветвей подключичной артерии);

• экстра-интракраниальные перетоки - анастомоз между надблоковой (ветвью височной артерии, отходящей от наружной сонной артерии) и глазничной артерией (ветвь внутренней сонной артерии);

• интра-интракраниальные перетоки - по соединительным артериям виллизиева круга.

При стенозирующих и окклюзирующих поражениях внутренней сонной артерии (более 70%) основными коллатералями чаще всего бывают следующие:

• гомолатеральная наружная сонная артерия (наружная сонная артерия - надблоковая артерия - глазничная артерия);

• контралатеральная внутренняя сонная артерия - переток по передней соединительной артерии в ишемизированное полушарие;
• переток по задней соединительной артерии из системы позвоночной артерии.

Методика проведения компрессионных проб

При локации надблоковой артерии регистрируется четкий антеградный физиологический артериальный сигнал с соответствующими возрасту больного нормальными систолодиастолическими параметрами потока.

• Компрессия (5-10 с) гомолатеральной по отношению к расположенному датчику общей сонной артерии. При этом в норме прекращается или резко ослабляется сигнал от надблоковой артерии.

• Компрессия (5-10 с) ветвей гомолатеральной наружной сонной артерии - поверхностной височной артерии и нижнечелюстной. При этом в норме указанная компрессия ветвей гомо-латеральной наружной сонной артерии либо усиливает интенсивность сигнала от надблоко-вой артерии, либо не меняет ее. Возможность усиления циркуляции по глазничной артерии в момент компрессии ветви гомолатеральной наружной сонной артерии отражает естественное перераспределение кровотока, когда неожиданное препятствие кровотоку по наружной сонной артерии резко изменяет градиент давления между системами внутренней и наружной сонных артерий. При этом больший объем крови, доставляемой общей сонной артерией, устремляется по внутренней сонной артерии, что отражается в усиленном звучании ее периорбитальных ветвей. Существенное ослабление или исчезновение сигнала кровотока от глазничной артерии при компрессии ветвей гомолатераль-ной наружной сонной артерии характерно для субтотального стеноза либо окклюзии внутренней сонной артерии той же стороны с коллатеральной компенсацией по ветвям ипсилатераль-ной наружной сонной артерии. Еще более типичный (если не патогномоничный) для закупорки внутренней сонной артерии феномен - регистрация изменения направления циркуляции по глазничной артерии на стороне предполагаемой закупорки внутренней сонной артерии, особенно в сочетании с полным прекращением сигнала периорбитальной циркуляции при пережатии темпоральной ветви гомолатеральной наружной сонной артерии.

• Пережатие (5-10 с) контралатеральной сенсору общей сонной артерии.

• В норме это либо не меняет ЛСК по надблоковой артерии, либо усиливает ее циркуляцию, вероятно, вследствие перетока крови из противоположной сонной артерии по передней соединительной артерии (состоятельность передней части виллизиева круга). Если же указанная компрессия вызывает заметное уменьшение циркуляции по озвучиваемой надблоковой артерии, следует исключить стенозирующее или окклюзирующее поражение сонной артерии на стороне измененного кровотока по глазничной артерии. При подобной картине периорбитальной УЗДГ вполне правомерно предполагать наличие синдрома внутримозгового обкрадывания с перетоком крови из непораженного полушария «в помощь» ишемизированной гемисфере через переднюю соединительную артерию.

При локации позвоночной артерии и выполняют следующие пробы.

• Компрессия (5 с) гомолатеральной общей сонной артерии. В норме эта манипуляция либо не влияет на интенсивность циркуляции по позвоночной артерии, либо увеличивает ЛСК по ней, что косвенно свидетельствует о хорошем функционировании задней соединительной артерии (состоятельность сосудистого потенциала задней части виллизиева круга).

• Манжетная проба, или проба реактивной гиперемии, заключается в значительном пережатии плечевой артерии гомолатерально исследуемой позвоночной артерии, где осуществляют непрерывный контроль ЛСК и его направление до, в момент и по окончании компрессии.

• В норме ни в одной из стадий манжетной пробы систолодиастолические параметры и направление кровотока по позвоночной артерии не меняются. Любое изменение указанных параметров циркуляции по вертебральной артерии на высоте пережатия или тотчас после декомпрессии весьма характерно для синдрома позвоноч-но-подключичного обкрадывания за счет тока крови из мозга в верхнюю конечность при проксимальной окклюзии гомолатеральной подключичной артерии.

• Функциональная проба с интенсивными поворотами головы (10-15 раз). Оценивают величины исходной ЛСК и циркуляции по позвоночным артериям по окончании движений. В норме обычно регистрируют равномерное увеличение ЛСК на 5-10% по сравнению с исходными показателями. В случаях умеренной исходной асимметрии (около 20%), физиологической либо обусловленной экстрасосудистыми влияниями, проба с поворотами головы чаще всего приводит к выравниванию скоростных показателей на несколько более высоком уровне потока. При стенозирующих или окклюзирующих поражениях, а также при врожденной гипоплазии исходная разница по ЛСК не только не уменьшается, но иногда даже возрастает. В то же время указанные изменения ЛСК по позвоночной артерии нельзя считать достоверными признаками ее стеноза или грубой экстравазальной компрессии, в частности они могут отражать изменение угла локации позвоночной артерии после пробы.

Следует отметить, что хотя локация экстракраниальных сегментов сонных, позвоночных артерий, периферических артерий и вен сама по себе абсолютно безопасна, но пережатие, даже весьма кратковременное, сонных артерий не всегда проходит бессимптомно. В частности, у пациентов с гиперсенситивностью каро- тидного синуса компрессия сонной артерии вызывает выраженные вагусные реакции - тошноту, гиперсаливацию, предобморочное состояние и, главное, резкое замедление сердечных сокращений. В подобных ситуациях следует немедленно прекратить исследования, желательно дать вдохнуть пары нашатырного спирта, усадить пациента на кушетку. Еще более рискованны, а по мнению ряда специалистов - абсолютно недопустимы компрессии сонной артерии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения, которые могут привести к ятрогенной церебральной эмболии (это не касается компрессии ветвей наружной сонной артерии, абсолютно безопасной для любого пациента).

Для лучшего освоения поэтапных каротидных компрессий нами разработана удобная схема, представленная в табл. 2.3.

Таблица 2.3. Значение компрессионных проб в определении коллатерального кровообращения

		Эффект компрессии				
Расположение датчика	**Компрессируемый сосуд**	**усиление**	**без изменений**	**уменьшение/ изменение направления**	**исчезновение**	**Трактовка**
Глазничная артерия	Гомолатеральная общая сонная артерия				+	Норма
	Гомолатеральная общая сонная артерия			+		Вариант нормы
	Контралатеральная общая сонная артерия	+				Хорошее функционирование передней соединительной артерии
	Контралатеральная общая сонная артерия		+			Не функционирует передняя соединительная артерия
	Контралатеральная общая сонная артерия			+		Стеноз более 70% внутренней сонной артерии, переток по передней соединительной артерии из противоположной внутренней сонной артерии - внутримозговое обкрадывание
	Гомолатеральная наружная сонная артерия	+ или +				Норма
	Гомолатеральная наружная сонная артерия			+ или +		Стеноз более 70% гомолатеральной внутренней сонной артерии
Позвоночная артерия	Гомолатеральная общая сонная артерия		+			Не функционирует гомолатеральная задняя соединительная артерия
	Гомолатеральная общая сонная артерия	+				Функционирует гомолатеральная задняя соединительная артерия
	Контралатеральная общая сонная артерия		+			Вариант нормы
	Контралатеральная общая сонная артерия	+				Возможна задняя трифуркация

Позвоночная артерия	Компрессия-декомпрессия Гомолатеральная плечевая артерия			+		Стеноз-закупорка гомолатеральной подключичной артерии
	Гомолатеральная плечевая артерия		+			Норма

2.4.2.1. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ДАННЫХ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ

Признаки субтотального стеноза и окклюзии (сужение более 85% или закупорка) внутренней сонной артерии на стороне поражения следующие.

• Патологические звуковые феномены. Они различаются в зависимости от степени сужения и места озвучивания - перед стенозом, точно над местом сужения или по выходе из него:

◊ резкий свистящий звук;

◊ сигнал, напоминающий «крик чайки», или феномен вибрации «мур-мур»;

◊ низкочастотный слабый демпфирующий сигнал, вплоть до еле различимого «шороха».

• Выраженные изменения рисунка допплеросоно-граммы от низкоамплитудной, бездиастоличе-ской до расширенной в основании с закругленной или расщепленной вершиной.

• Резкая асимметрия ЛСК за счет снижения до 70-80% на стороне поражения.

• Резкое падение ЛСК, вплоть до исчезновения сигнала от глазничной артерии на стороне окклюзированной сонной артерии, и/или ретроградный поток, уменьшающийся или исчезающий при компрессии гомолатеральной наружной сонной артерии.

• Наличие признаков турбулентности над или за предполагаемой зоной сужения внутренней сонной артерии, исчезновение спектрального окна.

• Возрастание резистивного индекса более 0,8.

• Сочетание стенозирующего поражения нескольких магистральных артерий головы.

• Возможна плохая переносимость компрессии общей сонной артерии.

Точность УЗДГ при диагностике субтотального стеноза-окклюзии внутренней сонной артерии составляет 90-96%.

Признаки возможного стеноза внутренней сонной артерии от 70 до 85% на стороне поражения следующие.
• Асимметрия ЛСК до 40% при билатеральном озвучивании аналогичных зон сонной артерии.

• Увеличение ЛСК, возникновение элементов турбулентности над зоной предполагаемого стеноза внутренней сонной артерии, ниже в области бифуркации и при возможности локации - выше нее.

• Возможно увеличение резистивного индекса более 0,75.

• Возможно увеличение индекса спектрального расширения более 55%.

• Асимметрия ЛСК по глазничной артерии до 30-40%.

• Возможен двунаправленный поток по глазничной артерии на стороне стеноза.

• Возможно также влияние компрессии височной ветви гомолатеральной наружной сонной артерии с понижением ЛСК в глазничной артерии на стороне стенозирования сонной артерии.

Естественно, точность распознавания сужения от 70 до 85% ниже, чем при субтотальном стенозе-окклюзии, и составляет от 70 до 83%.

Еще более скромными бывают результаты применения УЗДГ при попытках диагностировать сужения позвоночных артерий. Тем не менее выявляют следующие признаки.

• Резкая асимметрия ЛСК более 70% характерна для стеноза позвоночной артерии на стороне снижения ЛСК.

• Свистящий характер сигнала со значительным изменением спектрограммы на стороне стеноза позвоночной артерии.

• Частое сочетание с поражением сонных артерий. Точность диагностики стенозирующих/окклюзи-

рующих поражений позвоночной артерии, по данным разных авторов, колеблется от 50 до 75%. Значительно больший процент верных результатов (до 90%) регистрируют при УЗДГ синдрома подключичного обкрадывания.

2.4.2.2. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДОППЛЕРОГРАФИЯ ВЕНОЗНОЙ СИСТЕМЫ

Акустические сигналы от артерий и вен заметно различаются: если первые имеют пульсирующий высокий тон, синхронный с сердечными сокращениями, то венозный шум характеризуется низким немодули-рованным звучанием, напоминающим морской прибой и меняющимся по интенсивности в зависимости от стадии дыхательного цикла. Спектрографический анализ позволяет четко дифференцировать венозный поток.

Важнейший аспект семиологии венозной церебральной циркуляции - оценка кровотока по глазничным венам. У здоровых людей кровь от глубоких и поверхностных вен лица по верхнечелюстной вене направляется к медиальному краю орбиты и через глазничную вену поступает в кавернозный синус. В пещеристом синусе

проходит внутренняя сонная артерия - она находится в центре венозной лакуны, стенка которой прилежит к адвентициальной оболочке артерии. Стенки венозного синуса фиксированы и неподатливы, поэтому изменение калибра внутренней сонной артерии при ее пульсации в просвете синуса изменяет ее объем, что стимулирует отток венозной крови. В норме значительно более мощный сигнал потока по глазничной артерии при ортоградном направлении из полости черепа полностью или частично подавляет гораздо более слабый венозный сигнал, имеющий к тому же противоположное направление (к кавернозному синусу). Поэтому у большинства здоровых людей при периорбитальной УЗДГ фиксируют лишь артериальный поток от супра-трохлеарных и супраорбитальных сосудов при отсутствии венозного компонента.

Нефизиологический венозный отток из полости черепа имеет следующие признаки:

• симметричный или асимметричный сигнал от глазничных вен умеренной интенсивности;

• усиленный сигнал при локации зоны позвоночного сплетения у лежащего больного, то есть отток происходит как по яремным венам, так и по позвоночному сплетению.

Следует учитывать, что подобные варианты фле-боциркуляции могут присутствовать как у практически здоровых людей, так и у больных с разнообразными состояниями, так или иначе включающими компонент вегетативно-сосудистой дистонии по венозному типу. Кроме того, если впервые выявленную асимметрию ЛСК по церебральным артериям отмечают и при последующих осмотрах, то признаки венозной дисциркуляции весьма вариабельны и зависят от ряда факторов, в первую очередь позиционных. Это особенно явно демонстрируется при клинико-инстру-ментальном слежении за пациентами с признаками венозной энцефалопатии, проявляющейся в утренние часы. Как показали некоторые исследования с мониторингом при помощи УЗДГ до сна и после него, признаки умеренной или выраженной венозной дис-циркуляции в виде нефизиологического перераспределения оттока и/или явного ретроградного потока по глазничным венам присутствуют у подавляющего большинства пациентов, если повторную УЗДГ проводят в постели до перехода проснувшегося больного в вертикальное положение. Оказалось, что именно в это время возникают как клинические проявления (ГБ, звон, шум в ушах, отеки под глазами, подташ-нивание), так и паттерны УЗДГ (резкая венозная дисциркуляция по глазничным и/или позвоночным венам). Через 5-10 мин после подъема и гигиенических процедур самочувствие пациентов значительно улучшается параллельно с четким уменьшением признаков венозной дисциркуляции.

Если вышеуказанные паттерны умеренных венозных дисгемий вариабельны и непостоянны, то существует ряд патологических состояний, при которых признаки нарушений венозного оттока бывают выраженными и стойкими. Это очаговые

поражения мозга, особенно с локализацией в передней и средней черепных ямках, а также травматическая субдуральная гематома. В триаду УЗ-признаков данной патологии, кроме смещения срединных структур и гематомно-го эхо, входит впервые описанный нами признак резкого усиления ретроградного потока по глазной вене на стороне оболочечного скопления крови. Учет указанных паттернов позволяет в 96% случаев установить наличие, сторону поражения и приблизительный объем субдуральной гематомы.

Достаточно выраженный латерализованный ретроградный поток по глазничной вене отмечают также при отогенных и риногенных абсцессах, полушарных опухолях теменно-височной локализации.

Таким образом, цель УЗДГ в первую очередь заключается в выявлении асимметрии и изменений направления потока крови по прецеребральным сегментам сонных и позвоночных артерий и глазничным артериям и венам. При этом в большинстве случаев удается определить наличие, сторону, локализацию, протяженность, степень выраженности указанных нарушений кровотока. Для уточнения выявленных при УЗДГ изменений могут быть проведены цветовое дуплексное сканирование сосудов, КТ или МР-ангиография.

2.4.3. Цветовое дуплексное сканирование

Ультрасонография с цветовым кодированием и спектральным доплеровским анализом или цветовое дуплексное сканирование сосудов - метод, сочетающий визуализацию сосудов и окружающих тканей в серошкальном режиме с допплеровским исследованием гемодинамики. При допплеровском исследовании возможно получение картограмм кровотока в сосудах на плоскости (режим цветового или энергетического картирования) и в виде спектрограмм потока, как при УЗДГ (рис. 2.45, см. цв. вклейку).

Данное исследование может выполняться как в дуплексном, так и в триплексном режимах, существует множество синонимичных его обозначений - три-плексное сканирование, УЗ-ангиосканирование и т.п.

В настоящее время в неврологии этот метод входит в стандарты диагностики различных форм ЦВЗ и их осложнений, может также использоваться для дифференциальной диагностики обморочных состояний и головных болей.

УЗИ доступны дистальный отдел плечеголовного ствола, подключичные артерии, общие, внутренние и наружные сонные артерии на всем протяжении, позвоночные артерии (рис. 2.46, см. цв. вклейку). Кроме того, могут быть исследованы артерии и вены пояса верхних или нижних конечностей.

Если говорить об исследовании брахиоцефальных артерий, то наиболее точная оценка возможна в системе сонных артерий, так как они видны на всем протяжении и

доступны визуализации в нескольких плоскостях (продольных и поперечной). Поэтому УЗДС для оценки сонных артерий является методом выбора. Подключичные и позвоночные артерии доступны визуализации не на всем протяжении и обычно только в одной плоскости, поэтому достоверно в них могут быть оценены только гемодинамически значимые нарушения.

В процессе дуплексного сканирования проводится оценка сосудистой стенки, просвета сосуда, его геометрии (соответствие анатомической траектории реальному ходу), оценка окружающих сосуд тканей, в том числе на предмет экстравазальных влияний, а также качественная и количественная оценка гемодинами-ческих показателей.

2.4.3.1. ОЦЕНКА ЭЛАСТИЧНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

Оценка эластичности и жесткости сосудистой стенки осуществляется для диагностики самых ранних ее повреждений, предшествующих развитию видимых структурных изменений. Это происходит уже на начальных стадиях АГ, при дислипидемиях и является важным для своевременного проведения первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.
Наиболее распространенным способом оценки эластичности является проба с эндотелий-зависимой дилатацией плечевой артерии.

При проведении данной пробы проводят определение диаметра просвета плечевой артерии в фазу систолы и диастолы сердечного цикла, после чего производят компрессию сосудов манжетой на уровень, на 50 мм рт.ст. превышающий систолическое давление. Манжета может накладываться как проксимальнее, так и дистальнее места измерения диаметра. Через 5 мин производят декомпрессию манжеты и в течение 30-60 с повторно оценивают диаметр плечевой артерии в том же месте в систолу и диастолу сердечного цикла. В норме происходит дилатация просвета артерии примерно на 10%, что обусловлено выделением эндотелием оксида азота, являющимся одним из важнейших сосудорасширяющих факторов. В случае отсутствия достаточной реакции можно говорить о нарушении эндотелиальной функции сосудистой системы, что требует назначения ряда профилактических мероприятий - как немедикаментозных (модификация образа жизни), так и медикаментозных (назначение антигипертензивных препаратов, гиполипидемических препаратов).

Существует также ряд других методик оценки эластичности сосудов - по скорости распространения пульсовой волны в сосуде, степени пульсации сосудистой стенки, при применении медикаментозных средств (нитроглицерина и блокаторов кальциевых каналов), по нарастанию систолической скорости на спектрограмме потока, но они получили меньшее распространение.

2.4.3.2. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

Дуплексное сканирование является единственным методом, позволяющим оценивать состояние сосудистой стенки на всех этапах прогрессирования атеро-склеротического процесса, от появления липидных пятен в стенке до развития атеросклеротических бляшек и их осложнений в виде атеротромбоза и окклюзии сосуда.
Исследование сосудистой стенки стандартизиро-ванно проводят на общей сонной или общей бедренной артерии, относящейся к артериям эластического типа и имеющей сходное строение.

На УЗ-изображении сосудистая стенка представлена в виде двухслойной структуры - адвентиции и интимы и находящейся между ними анэхогенной медии в виде тонкой полоски. Оценивается состояние комплекса интима-медиа (рис. 2.47, см. цв. вклейку). Ее производят на участке примерно на 10 мм прок-симальнее бифуркации общей сонной или общей бедренной артерии по задней стенке (задней считается нижняя стенка на УЗ-изображении).

В первую очередь оценивается его толщина. С возрастом она меняется, в норме составляет не более 0,9 мм (рис. 2.48, см. цв. вклейку). В случае наличия утолщения КИМ других локализаций [по ходу общей сонной артерии, на уровне бифуркации, по передней стенке, в других сосудах (внутренняя сонная артерия, наружная сонная артерия, ПГС, подключичная артерия)] они также должны быть измерены и отражены в протоколе исследования. В ряде исследований указывается так называемая атеросклеротическая нагру-женность сонных артерий, являющаяся суммарным значением утолщения стенки во всех видимых участках сосуда.

Кроме того, оцениваются качественные характеристики состояния стенки - такие как эхогенность интимы, неравномерность толщины стенки, снижение дифференциации на слои, наличие включений, наличие локальных отслоений интимы в просвет (локальные диссекции). Эти изменения вместе с увеличением КИМ более 0,9 мм соответствуют структурным изменениям сосудистой стенки, которые обычно являются неспецифическими. Безусловно, чаще всего они развиваются при атеросклерозе, однако могут формироваться вследствие ангиопатий при артериальной гипертензии, сахарном диабете, которые часто сочетаются. Кроме того, структурные изменения стенки могут могут быть следствием перенесенной травмы, облучения (например, после лечения опухолей).

В целом для ранних стадий атеросклеротического процесса более характерно появление изменений на уровне бифуркаций сосуда - в зонах, имеющих максимальную нагрузку на стенку. Для ангиопатий более характерными являются большая протяженность изменений с нарушением дифференциации КИМ, наличие слоистости стенки.

2.4.3.3. ОЦЕНКА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК

Следующим этапом прогрессирования атероскле-ротического процесса является формированием ате-росклеротической бляшки (АСБ) (рис. 2.49, см. цв. вклейку).

При УЗИ критерием атеросклеротической бляшки служат:

• локальное утолщение сосудистой стенки (КИМ) в сторону просвета сосуда более чем на 0,5 мм по сравнению с соседними участками;

• локальное увеличение КИМ более 1,5 мм. Кроме того, выделяют «муральные» атеросклеротические бляшки, не выступающие в просвет, а «отодвигающие» по мере своего роста адвентицию в сторону окружающих тканей. Это связано с тем, что давление столба крови на стенку выше, чем давление со стороны окружающих сосуд мягких тканей, и бляшка начинает расти не равномерно эксцентрично, а в сторону наименьшего сопротивления. Подобные бляшки могут достигать довольно больших размеров, практически не приводя к стенозированию просвета.

Атеросклеротические бляшки принято классифицировать по однородности структуры и эхоплотности на:

• гомогенные, то есть однородные - гипоэхо-генные (пониженной эхогенности), эхогенные (средней эхогенности) и гиперэхогенные (повышенной эхогенности);

• гетерогенные, то есть неоднородные, преимущественно эхогенные или гиперэхогенные, с наличием в структуре включений другой эхоплотно-сти, отражающие в общем стадию ее развития.

Считается, что чем ниже эхогенность бляшки, тем более она склонна к росту, и наоборот, гиперэхоген-ные кальцинированные бляшки практически уже не увеличиваются.
Эхогенность проще всего определять по отношению к окружающим структурам. Гипоэхогенные по эхоплотности ближе к просвету сосуда, эхогенные к мышечной ткани (например, лежащей поверхностнее грудино-ключично-сосцевидной мышцы), гиперэхо-генные похожи по плотности на адвентицию сосуда. Кроме того, в структуре бляшки могут быть гиперэхо-генные включения с акустической тенью, соответствующие кальцификатам в бляшке.

Ранее выделяли также анэхогенные АСБ, которые нельзя было визуализировать в серошкальном режиме и которые диагностировались только в режиме цветового допплеровского картирования по наличию дефектов заполнения просветов. Однако при применении современных УЗ-аппаратов с более высокой частотой сканирования и режимами оптимизации изображений практически любую АСБ можно визуализировать в В-режиме.

В ряде исследований для динамической оценки развития атеросклеротической бляшки используется количественная оценка плотности АСБ путем построения гистограмм (УЗ-денситометрия), однако в широкой клинической практике этот метод распространения не получил.

По локализации бляшки можно разделить в продольном сечении сосуда на локальные - длиной менее 15 мм и пролонгированные, которые, как правило, распространяются с зоны бифуркации (ВСА) на внутреннюю сонную артерию или наружную сонную артерию (НСА).

В поперечном сечении бляшки также делят на локальные, располагающиеся на одной стенке (передней, задней, медиальной или латеральной), полуконцентрические - на двух стенках и концентрические - на трех и всех четырех стенках. В протоколе необходимо указывать как локализацию бляшек относительно стенок, так и ее толщину и длину по продольной оси сосуда.

В целом для динамической оценки развития атеросклероза и эффективности проводимых медикаментозных мероприятий изменение толщины бляшки является более важным критерием, чем степень вызываемого ей стеноза. Кроме того, может быть оценена в динамике максимальная площадь бляшки в поперечном и продольном сечении, хотя это не всегда является возможным.
Кроме того, бляшки можно разделить на неосложненные и осложненные.

Осложненные - это бляшки с наличием кровоизлияний в виде округлых гипоэхогенных зон. Наличие зон кровоизлияний в АСБ может приводить к резкому увеличению ее объема, повышению в ней давления и разрыву покрышки бляшки с фрагментацией ее содержимого в просвет и эмболизацией дистальных отделов сосудистого русла, что может приводить к развитию транзиторной ишемической атаки (ТИА) или инфаркта мозга.

Нарушение целостности покрышки бляшки приводит к формированию так называемых изъязвленных бляшек с наличием кратерообразного дефекта в покрышке. В этой зоне могут формироваться тром-ботические наслоения, что также приводит или к артериоартериальной микроэмболии, или к развитию атеротромбоза сосуда.

Поэтому, кроме описания структуры, локализации и протяженности АСБ, необходимо описывать контуры - ровные и неровные и состояние поверхности бляшки. Для этого в дополнение к В-режиму используют режим цветового допплеровского картирования.

В кардиологии получила распространение классификация бляшек на стабильные и нестабильные. К стабильным относят эхогенные и гиперэхогенные бляшки с ровными контурами. К нестабильным - гипоэхогенные и гетерогенные АСБ с неровными контурами и нарушением целостности покрышки (рис. 2.50, см. цв. вклейку).

Также в ряде исследований проводилась количественная оценка подвижности бляшки в сосуде с построением вектора ее движения относительно пульсирующей сосудистой стенки, однако в широкой клинической практике это не получило распространения.

В современных исследованиях также определенное значение придается неоваскуляризации бляшки как критерию ее нестабильности. Для оценки кровотока в бляшке методом дуплексного сканирования необходимо применение специальных контрастных веществ. Кроме того, косвенная оценка неоваскуляризации, возможно, может быть проведена при применении различных способов глубинной термографии, однако данный метод также не используется в широкой клинической практике.

2.4.3.4. ОЦЕНКА СТЕПЕНИ СТЕНОЗА

По мере своего роста АСБ начинает суживать просвет артерии.

При УЗИ в В-режиме и цветовом допплеровском картировании возможна оценка стеноза по диаметру, как правило, в продольном сечении сосуда и по площади в поперечном сечении. Оценка по диаметру чаще применяется при исследовании на предмет необходимости хирургического лечения, а оценка по площади - на предмет динамики течения атероскле-ротического процесса при медикаментозном лечении. Оценка по площади является более точной, так как позволяет учитывать контуры бляшки относительно нескольких стенок сосуда. Вместе с тем значения степени стеноза по площади обычно несколько больше степени стеноза по диаметру.

Кроме того, существуют две отличающиеся друг от друга методики подсчета степени стеноза.

Это метод, использованный в исследовании NASCET, основанный на оценке отношения остаточного просвета в месте стеноза по диаметру к свободному просвету в дистальном сегменте артерии, и метод, основанный на исследовании ECST с измерением локального стеноза в месте максимального сужения.

При УЗИ чаще используется оценка степени локального стеноза по ECST, так как в качестве ориентиров для оценки выступает не только свободный просвет, но и сосудистая стенка (адвентиция), хорошо видимая при УЗИ.

Методика NASCET традиционно применяется при контрастной ангиографии, так как используется оценка только просвета сосуда, но также может быть в ряде случаев применена и при УЗИ.

Значения степени стенозов при этих методах не идентичны, что показано на рис. 2.51. Поэтому при динамической оценке степени стеноза необходимо знать - как проводился подсчет - по площади или по диаметру и по NASCET или ECST.

В зависимости от степени сужения просвета все стенозы классифицируются на:
• малые - 20-40%;

• умеренные - 40-60%;

• выраженные - 60-80%;

• критические - 80-95%;

• субтотальные - окклюзии 95-100%.

По мере сужения просвета развиваются гемоди-намические нарушения, сначала локальные в виде

деформации огибающей допплеровского спектра, появления признаков турбулентности потока в месте стеноза, затем возникновение локального гемоди-намического сдвига - резкого повышения скорости кровотока на выходе из стеноза с последующим его снижением.

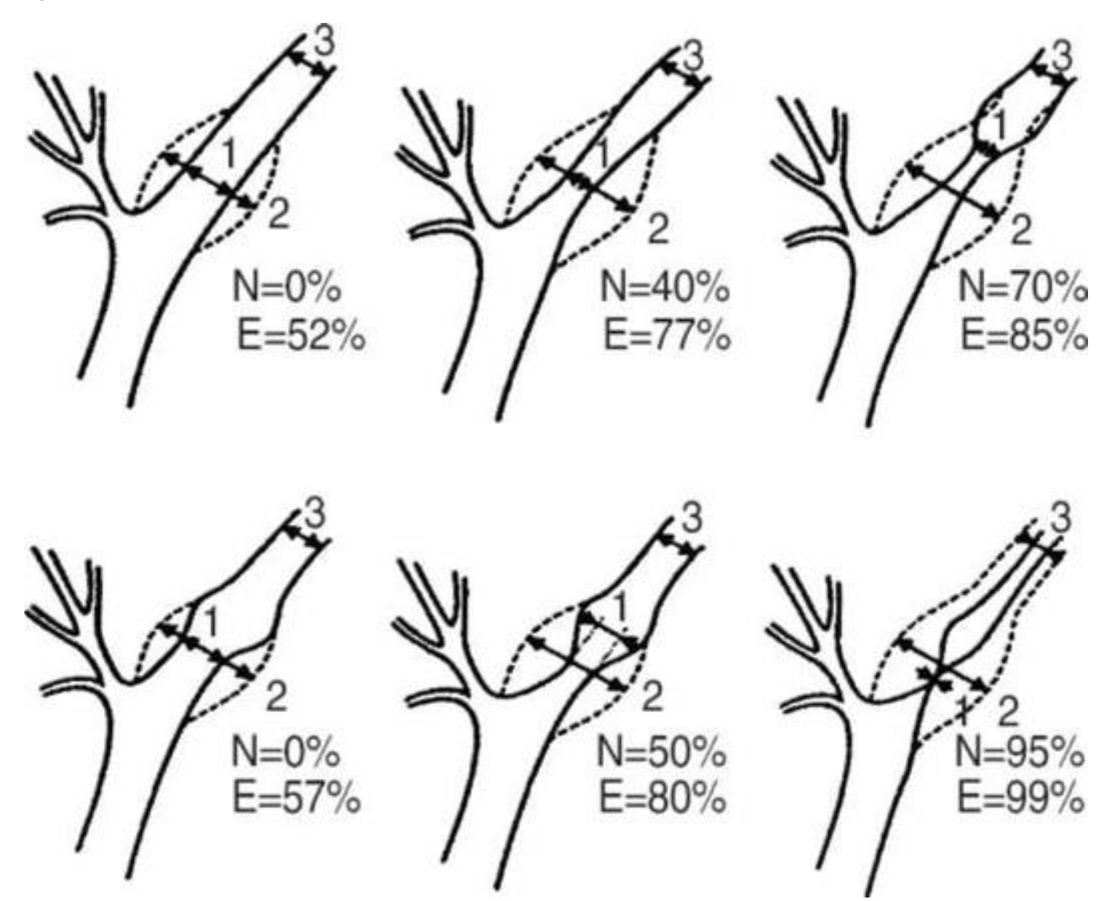


Рис. 2.51. Соотношение степеней стеноза, измеренных по методикам NASCET и ECST в зависимости от места сужения сосуда

Стенозы до 40% не приводят к каким-либо гемо-динамическим нарушениям и изменениям допплеровского спектра. Они хорошо визуализируются в серошкальном режиме, при необходимости их контуры могут быть оценены в режиме цветового доппле-ровского картирования.

Стенозы 40-60% уже вызывают некоторую деформацию огибающей допплеровского спектра, расширение спектрального окна. Возможно незначительное увеличение

систолической ЛСК. Такие стенозы также хорошо визуализируются в серошкальном режиме с применением цветового допплеровского картирования (рис. 2.52, см. цв. вклейку).

Стенозы 60-80% вызывают появление гемодинами-ческих нарушений. Форма огибающей допплеровского спектра изменена за счет увеличения угла наклона восходящей систолической части, появления дополнительных зубцов в систолу. Спектральное окно, как правило, заполнено, регистрируются признаки турбулентности потока в зоне стеноза. В области стеноза резко усиливается скорость кровотока, преимущественно за счет систолической составляющей, более 130-150 см/с. Дистальнее места стеноза кровоток постепенно приобретает ламинарный характер, скорость кровотока также нормализуется (рис. 2.53, см. цв. вклейку).
Стенозы 80-90% вызывают еще большие гемоди-намические сдвиги. Проксимальнее места стеноза ЛСК снижена, периферическое сопротивление кровотоку повышено. В месте стеноза фиксируется резкое увеличение ЛСК более 250 см/с, с характерным шумовым эффектом (рис. 2.54, см. цв. вклейку). Спектральное окно полностью заполнено. Дистальнее места стеноза ЛСК остается сниженной с низким периферическим сопротивлением кровотоку.

При стенозах более 95% и окклюзиях, как правило, уже не наблюдают резкого гемодинамического сдвига на протяжении сосудистого русла. Кровоток проксимальнее места стеноза резко снижен. Дистальнее также резко снижен или не определяется (рис. 2.55, см. цв. вклейку). Это может затруднять диагностику. Вместе с тем при окклюзиях мы видим гемодинамические изменения во всех остальных сосудистых бассейнах вследствие перераспределения потоков крови и включения источников коллатерального кровоснабжения.

Для точной оценки гемодинамически значимых стенозов недостаточно проведения подсчета процента стеноза в серошкальном режиме и цветового доппле-ровского картированиия. Необходима обязательная оценка как локального гемодинамического сдвига ЛСК, так и включения источников коллатерального кровотока.

Оценка источников коллатерального кровообращения при стенозах в бассейне сонных артерий проводится по изменению кровотока в глазничной или надблоковой артерии трансорбитально. При гемо-динамически значимых стенозах отмечается асимметрия потока по ГА более 50% за счет снижения на стороне поражения при однонаправленном потоке по ним из полости черепа либо наличие ретроградного кровотока по ГА на стороне поражения. Также при ТКДГ регистрируется включение перетоков через артерии большого артериального круга основания мозга (переднюю и задние соединительные). Еще более уточняет оценку гемодинаммической значимости исследование снижения цереброваскулярной реактивности в средней мозговой артерии при выполнении ряда функциональных проб.

Гемодинамически значимым стенозом является стеноз более 50-60% по NASCET или более 70-80% по ECST с наличием вышеописанных локальных и системных гемодинамических сдвигов.

При определении показаний к хирургическому лечению желательно пользоваться первой методикой для унификации оценки по сравнению с ЦАГ.

Существуют определенные особенности в оценке стенозирующих поражений вертебро-базилярной системы. Как уже упоминалось выше, это связано с тем, что позвоночные и подключичные артерии доступны визуализации не на всем протяжении и, как правило, только в одной плоскости. Поэтому достоверно судить об их поражении можно только при наличии гемодинамической значимости.

При стенозах позвоночных артерий более 60-80% в месте стеноза отмечается также резкое повышение скорости кровотока с признаками турбулентности (рис. 2.56, см. цв. вклейку). В дистальных отделах признаки резкого снижения кровотока с низким периферическим сопротивлением. При наличии интра-краниальной окклюзии в экстракраниальных сегментах отмечается снижение ЛСК с резким повышением периферического сопротивления.

Стенозы в первом сегменте подключичных артерий вызывают изменения кровотока в вертебраль-но-базилярном бассейне, получившие название синдрома позвоночно-подключичного обкрадывания (рис. 2.57, см. цв. вклейку). Подробно о гемодинамических феноменах при этом синдроме описано в части, посвященной УЗ-допплерографии.

Стенозы чаще всего бывают атеросклеротического происхождения. Вместе с тем к сужению просвета также могут приводить диссекции артерий с формированием внутрисосудистой гематомы, извитости и перегибы по ходу сосудов с формированием так называемых септальных стенозов, тромбозы артерий, а также экстаравазальные компрессии. Оценка их гемодинамической значимости также проводится по наличию и выраженности гемодинамического сдвига.

2.4.3.5. ОЦЕНКА ДЕФОРМАЦИЙ ХОДА АРТЕРИЙ

Нарушение прямолинейности хода артерии, отклонение ее от анатомической траектории, сопровождающееся удлинением, называется деформацией хода.

Деформации хода сосудов бывают как врожденными, часто вследствие системной соединительнотканной недостаточности, так и приобретенными, вследствие приспособительной реакции при гипертонической болезни, различных ангиопатий, возможно вследствие нарушений статики позвоночника.

Деформации хода можно классифицировать в зависимости от угла, на который отклоняется сосуд от своей анатомической траектории:

• 45-90° - изгибы;

• 90-120° - петлеобразование;

• более 120° - перегибы.

Кроме того, деформации классифицируются в зависимости от формы: C- и S-образные извитости с удлинением, петлеобразования и перегибы (рис. 2.58, см. цв. вклейку).

Наличие перегибов и петель по ходу извитостей может приводить к развитию септальных стенозов (рис. 2.59, см. цв. вклейку).

Оценка гемодинамической значимости извитости проводится по степени перепадов скорости кровотока по ее ходу. Считается, что перепад ЛСК более чем в 2 раза в петлях извитости характеризует гемо-динамическую значимость. Для более правильной оценки необходима коррекция угла при повторных измерениях в разных плоскостях по ходу сосуда. Вторыми критерием гемодинамической значимости будет наличие системных гемодинамических нарушений в виде снижения цереброваскулярной реактивности и включения источников коллатерального кровообращения.

Следует подчеркнуть, что изолированно деформации хода сосудов, в отличие от атеросклеротических стенозов, редко являются причиной нарушений мозгового кровообращения. Здесь необходимо сочетание нескольких дополнительных факторов - развитие в данной артерии также и атеросклеротического поражения либо резкие колебания АД.

2.4.3.6. ДИССЕКЦИИ

Расслоения сосудистой стенки бывают спонтанными либо травматическими - вследствие прямой травмы шеи в проекции сосуда, мануальной терапии, резкого переразгибания в шейном отделе. Могут являться причиной развития острых нарушений мозгового кровообращения, особенно в молодом возрасте. Чаще всего встречаются локальные отслоения КИМ до нескольких миллиметров, наблюдающиеся обычно при ангиопатиях, чаще у диабетиков. Такие диссекции опасности для развития острых нарушений мозгового кровообращения не представляют.

Более протяженные диссекции приводят к формированию ложного просвета в артерии и внутрисосуди-стой гематомы, которая может приводить к гемоди-намически значимому стенозу или окклюзии сосуда (рис. 2.60, см. цв. вклейку). В бассейне позвоночных артерий такие окклюзии могут распространяться на несколько сегментов.

Таблица 2.4. Диагностические критерии гемодинамической значимости стенозов внутренней сонной артерии

Степень стеноза, %	ЛСК, см/с	Спектр		Кровоток в НБА	Спектр в ОСА	Соотношение ЛСК в ВСА/ОСА	Соотношение ЛСК в ВСА с противоположной стороны
		в месте стеноза	дистальнее стеноза				
<40	<120	Ламинарный	Ламинарный	Антеградный	Не изменен	<1,5	<2
40-50	120	Ламинарный	Ламинарный	Антеградный	Не изменен	<1,5	<2

51-70	200	Заполнение спектрального окна	Турбулентный, ЛСК↓, RI↓	Антеградный	Не изменен	1,5-2,0	2-3
71-90	300	Турбулентный ЛСК↑, RI↑	Турбулентный, ЛСК↓↓ RI↓	Сниженный антеградный или ретроградный	ЛСК↓ RI↑	>4,0	3-10
>90	Различна	Турбулентный ЛСК↑↑, RI↑	Турбулентный, ЛСК↓↓↓, RI↓	Ретроградный	ЛСК↓↓,RI↑	>4,0	>10, часто невозможно измерить
Окклюзия	Не определяется	Проксимальнее окклюзии остаточные сигналы в виде систолических пиков	Не пределяется	Ретроградный	ЛСК↓↓RI↓↓	0	0

Примечание. ВСА - внутренняя сонная артерия, ОСА - общая сонная артерия, НБА - нижняя брыжеечная артерия.

Клинически диссекция проявляется клиникой резкой ГБ, при наличии гемодинамически значимых нарушений - развитием очаговой неврологоической симптоматики в бассейне пораженной артерии. При патологии позвоночных артерий возможно появление не только стволовых нарушений, но и спиналь-ных (характерных для вовлечения шейных сегментов спинного мозга).

2.4.3.7. АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ АРТЕРИЙ

Чаще всего аномалии развития встречаются в позвоночных артериях. Недоразвитие артерии называется гипоплазией. Гипоплазией позвоночной артерии считается уменьшение ее диаметра менее 2 мм, общей сонной артерии менее 4 мм с наличием характерных изменений огибающей допплеровского спектра и повышением индекса резистентности. Гипоплазии общих и внутренних сонных артерий встречаются гораздо реже. Гипоплазии часто сочетаются с вариантами отхожде-ния артерий (например позвоночной от ОСА), вариантами ее ветвлений (ПА часто заканчивается задней нижней мозжечковой артерией, а основная артерия образуется из второй позвоночной), вариантами развития большого артериального круга кровоснабжения (передние и задние трифуркации внутренней сонной артерии, разобщение передних и задних отделов вил-лизиева круга) (рис. 2.61, см. цв. вклейку). Данные варианты строения могут существенно изменять состояние церебрального перфузионного резерва при развитии острых нарушений мозгового кровообращения и способствовать формированию более обширных очагов инсульта, быть одной из причин развития ТИА.

Аневризмы экстракраниальных отделов сонных и позвоночных артерий встречаются редко и довольно хорошо оцениваются при УЗДС. Это расширение просвета артерии на локальном участке более чем в два раза по сравнению с соседними. Аневризматические расширения внутренней сонной артерии могут распространяться на ее интракраниальные отделы.

Аневризмы могут частично тромбироваться, в такой ситуации они бывают источником тромбоэмболии мозговых сосудов.

Ангиодисплазии или артериовенозные мальформа-ции - врожденные нарушения развития сосудистой системы в экстракраниальных отделах встречаются редко, чаще в бассейне наружной сонной артерии. Среди них можно выделить лимфангиоматоз, артерио-венозные свищи и различные венозные дисплазии. Дисплазии могут приводить к характерным изменениям допплеровского спектра с повышением ЛСК и снижением периферического сопротивления кровотоку. Клинически у пациентов может наблюдаться пульсирующий шум в ухе, меняющийся при компрессии ветвей общей сонной артерии или яремной вены.

2.4.3.8. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИЙ

Из воспалительных заболеваний характерную картину при УЗДС имеют неспецифический аорто-арте-риит (Такаясу) и височный артериит.

При неспецифическом аортоартериите отмечается поражение на протяжении с преимущественным стенозированием проксимальных отделов сонных, позвоночных и подключичных атерий. Утолщение сосудистой стенки концентрическое на большом протяжении за счет медии и адвентиции с равномерным снижением эхогенности. В исходе воспалительной реакции развиваются сочетанные гемодинамически значимые стенозы. Эти изменения хорошо выявляются при дуплексном сканировании.

При височном артериите характерны подобные диффузные изменения стенки в более мелких артериях. Хорошо доступной для визуализации, в частности, является поверхностная височная артерия с развитием в ней концентрических сужений на всем протяжении.

2.4.3.9. ЭКСТРАВАЗАЛЬНЫЕ ВЛИЯНИЯ НА АРТЕРИИ

Чаще всего в общей практике говорят об экстрава-зальном влиянии на позвоночные артерии со стороны позвоночника как одной из частых причин вертебро-базилярной недостаточности.

Однако, как правило, при УЗИ мы не видим истинной компрессии артерии с развитием локальных сужений и гемодинамических сдвигов. Поэтому не следует слишком часто применять этот термин. При проведении поворотных проб иногда отмечается появление гемодинамических феноменов, характерных для сужения просвета артерии либо полного прекращения кровотока по ней (рис. 2.62, см. цв. вклейку). Однако подобные изменения были описаны по данным ангиографии и у пациентов, которых никогда ничто не беспокоило. Так что следует тщательно соотносить выявленные при УЗДС изменения с клинической картиной.

Вероятно, более частым явлением является рефлекторное раздражение периартериальных симпатических сплетений с развитием спазма на уровне мелких интракраниальных ветвей.

2.4.4. Транскраниальная допплерография и транскраниальное дуплексное сканирование

Это методики допплеровской оценки кровотока в интракраниальных ветвях внутренней сонной артерии и ПА.

ТКДГ/транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС) применяются, как правило, вместе с УЗДС экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА) для оценки степени коллатерального кровоснабжения и цереброваскулярного резерва при стеноокклюзи-рующих поражениях; для диагностики интракрани-альных стенозов и окклюзий; для оценки динамики развития ангиоспазма после внутричерепных кровоизлияний; для оценки состояния внутричерепного кровотока у пациентов с первичными и вторичными повреждениями мозга, в том числе с целью определения прогноза течения; для подтверждения прекращения внутричерепного кровотока при диагностике смерти мозга; для оценки церебральной микроэмболии (ТКДГ-мониторинг).
Оценка кровотока проводится через стандартные «окна» через кости черепа - это транстемпоральный, трансорбитальный и субокципитальный доступы. В некоторых исследованиях применяют также трансокципитальный, транслобарный и некоторые другие доступы, но оценка кровотока через них не стандартизирована.

Наиболее постоянно визуализируемыми являются артерии, образующие виллизиев круг, артерии основания мозга - средняя, передняя, задняя мозговые артерии, супраклиноидные сегменты внутренней сонной артерии, ОА, а также ГА, интракраниальные сегменты ПА (рис. 2.63, см. цв. вклейку). Могут быть визуализированы задние нижние мозжечковые артерии.

При ТКДГ локация данных сосудов с получением спектрограмм потока производится «вслепую», идентифицируются они по глубине сканирования, направлению кровотока и реакции на компрессионные пробы.

При ТКДС визуализация основана на идентификации в B-режиме срединных структур мозга - стенок III желудочка и ножек мозга. На уровне этих структур в режиме цветового допплеровского картирования визуализируются артерии основания, идентифицируемые также по расположению, глубине визуализации и направлению кровотока. В последующем проводится анализ спектрограмм потока.

При ТКДС невозможна оценка диаметра сосуда, могут быть оценены только гемодинамические показатели, так же как при ТКДГ. Поэтому существенных преимуществ ТКДС перед ТКДГ не имеет, за исключением, пожалуй, облегчения идентификации сосудов и возможности коррекции угла исследования для более

точной оценки значений скорости кровотока. Впрочем, необходимость последнего некоторыми исследователями ставится под сомнение.

Таблица 2.5. Нормальные скоростные показатели по артериям основания мозга при ТКДГ в зависимости от возраста (Б.В. Гайдар, Д.В. Свистов, 1993)

Сосуд	**Возрастн. группа**	**см/с**	**V,-см/с**	**см/с**
Средняя мозговая	<40	94±13	58±8	45±6
артерия	40-60	91±16	57±11	44±9
	>60	78±15	44±11	31±9
Передняя мозговая	<40	86±16	47±13	36±9
артерия	40-60	76±20	53±10	41±7
	>60	73±20	45±13	34±8
Задняя мозговая	<40	53±11	34±7	25±7
артерия	40-60	60±20	36±9	28±8
	>60	51±11	29±9	22±7
ОА	<40	56±7	34±7	27±5
	40-60	59±11	36±9	29±8
	>60	50±18	30±12	30±20
ГА	-	47±14	-	-
ВСА-С1	-	39±9	-	-
ВСА-С2		41±10		
ВСА-С3		47±14		

Наиболее точной является оценка кровотока в средней мозговой артерии, так как ход артерии практически параллелен плоскости сканирования. Кровоток в передней и задней мозговой артерии оцениваетcz с погрешностью, поэтому иногда асимметрия кровотока в данных артериях до 30-50% может быть допустимой.

Обычно оцениваются систолические, средние скорости кровотока индекс Гослинга и их симметрия - асимметрия с обеих сторон. Дополнительно может быть оценено множество других индексов.

Большое значение следует придавать именно симметричности показателей с обеих сторон, а не изолированно показателям ЛСК. В ряде случаев именно асимметрия ЛСК может быть наиболее чувствительным и ценным критерием нарушений кровообращения. Так, например, при острых нарушениях мозгового кровообращения значения ЛСК в средней мозговой артерии у пациентов с прогредиентным инсультом достоверно ниже (35±39 см/с), чем у пациентов с ранним восстановлением функций (52±35 см/с). Регистрация в первые 6 ч инфаркта показателей кровотока в средней мозговой артерии выше 30-40 см/с значимо коррелирует с хорошим прогнозом. На основе значений ЛСК, индекса Гослинга, фронта нарастания пульсовой волны возможна классификация допплерограмм, зарегистрированных в остром периоде инсульта, на три группы: с сохранением нормальных значений кровотока, регистрацией асимметричного кровотока (демпфированный кровоток, сниженный кровоток), отсутствующим кровотоком в средней мозговой артерии. Только сохранение нормального кровотока коррелирует с ранним восстановлением и хорошим исходом.

При качественном и количественном анализе спектрограмм можно выделить несколько паттернов в интракраниальных артериях:

• магистральный поток - симметричный и асимметричный;
• поток стеноза;

• поток шунтирования;

• остаточный кровоток;

• затрудненная перфузия;

• паттерн эмболии.

Магистральный поток характеризуется нормальными показателями ЛСК, индексами резистентности, спектра, сохраненными индексами вазомоторной реактивности. Асимметрия кровотока, как правило, в пределах 15% (рис. 2.64, см. цв. вклейку).

Поток стеноза. При стенозировании просвета сосуда (гемодинамический вариант «абсолютного» стеноза: несоответствие диаметра сосуда нормальному объемному кровотоку, что встречается при атеро-склеротических поражениях, сдавлении сосуда опухолью, костными образованиями, перегибе сосуда, ангиоспазме) вследствие эффекта Бернулли возникают следующие изменения: возрастает ЛСК (прежде всего систолическая), уровень периферического сопротивления незначительно снижается, индексы кинематики потока существенно не меняются, расширение спектра изменяется соответственно степени стеноза - появляются признаки турбулентности потока. Асимметрия с противолопожной стороной составляет более 30-50%. Следует учитывать, что при ТКДГ/ ТКДС возможна диагностика только гемодинамиче-ски значимых стенозов. Для стенозов средней мозговой артерии характерно повышение систолической ЛСК более 150 см/с (рис. 2.65-2.66, см. цв. вклейку).

Поток шунта. При шунтирующих поражениях сосудистой системы - относительном стенозе, когда возникает несоответствие объемного кровотока нормальному диаметру сосуда [артериовенозные мальформа-ции, артериосинусные соустья, избыточная перфузия (Lux-perfusiori)] (рис. 2.67, см. цв. вклейку), доппле-рографический паттерн характеризуется значительным повышением ЛСК (как за счет систолической, так и диастолической ЛСК), значительным снижением периферического сопротивления, относительной сохранностью индексов кинематики потока, отсутствием выраженных изменений допплеровского спектра. Реакция вазомоторной реактивности снижена.

Паттерн остаточного кровотока регистрируется в сосудах дистальнее зоны гемодинамически значимого поражения (тромбоз, стеноз более 50-75% по диаметру) и характеризуется снижением ЛСК (преимущественно систолической), значительным снижением периферического сопротивления, снижением показателей кинематики потока (сглаженный поток), низкой мощностью допплеровского спектра, индексы реактивности также снижены. Асимметрия ЛСК составляет более 30-50%.

Допплеровский паттерн «затрудненной перфузии» характерен для сосудистых сегментов, расположенных проксимальнее зоны аномально высокого гемо-динамического сопротивления (престенотические сегменты артерий, высокая внутричерепная гипер-тензия, дистальная вазоконстрикция, глубокая гипо-капния, АГ), характеризуется относительным снижением ЛСК (в основном V_d), значительным повышением периферического сопротивления, неизменными характеристиками кинематики потока и спектра.

При острых нарушениях мозгового кровообращения лучший функциональный исход отмечался у пациентов с магистральным потоком и гиперперфузией, худший - при двусторонней затрудненной перфузии. Крайним проявлением затрудненной перфузии может считаться регистрация реверберирую-щего кровотока, свидетельствующего о прекращении мозгового кровотока (соответствующие иллюстрации представлены в главе «Смерть мозга»).

Паттерн эмболии бывает представлен локальными возмущениями спектра и может наблюдаться при любом основном семиотическом типе допплерограм-мы. ТКДГ является единственной методикой, позволяющей проводить прямую детекцию прохождения эмболического материала по сосудам мозга. Считается, что сами микроэмболы, лоцируемые с помощью ТКДГ, обычно не вызывают появления клинической симптоматики, но являются при этом маркерами опасной для мозга макроэмболии. Количество детектируемых МЭС существенно возрастает при развитии церебральной ишемии, то есть АСБ, являясь потенциальным источником эмболии, становится активной в определенные промежутки времени, опасность развития ишемии при этом возрастает (рис. 2.68, см. цв. вклейку).
Оценка микроэмболии проводится при ТКДГ-мониторинге длительностью не менее 60 мин, у пациентов с искусственными клапанами сердца - не менее 30 мин.

Мониторинг может быть одно- и двухканальным, а также многоглубинным.

Под микроэмболическим сигналом (МЭС) в спектрограмме понимают транзиторные сигналы высокой интенсивности длительностью до 300 мс, амплитудой по крайней мере на 3 дБ выше фонового сигнала. МЭС располагается внутри допплеровского спектра и не пересекает изолинию. МЭС сопровождается звуковым сигналом, который в зависимости от применяемого допплеровского устройства может быть похож на «щелчок», «чириканье» или «стон». Может регистрироваться как единичное их прохождение, так и группы МЭС.

Существующие алгоритмы подсчета позволяют различать МЭС по интенсивности, таким образом возможно разделение их на материальные (обусловленные либо тромбами, либо фрагментацией содержимого АСБ в просвет) и газовые. Кроме того, МЭС могут быть зафиксированы и при проведении рутинного ТКДГ/ТКДС исследования.

2.4.4.1. ОЦЕНКА АУТОРЕГУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА

Возможность изучения показателей мозгового кровотока в режиме реального времени делает ТКДГ идеальным для проведения функциональных проб, направленных на оценку механизмов ауторегуляции мозгового кровотока. Применение ТКДГ с данной целью основано на том, что реакция сосудов малого калибра на действие любых физических и химических факторов строго детерминирована и сводится к констрикции или дилатации, в то время как диаметр артерий основания мозга меняется незначительно, и, таким образом, сопротивлением потоку крови здесь можно пренебречь. Тогда динамика ЛСК в базальных сегментах будет отражать изменение объемной скорости кровотока в соответствующих артериальных бассейнах. Изменения ЛСК под действием функциональных проб обозначаются термином «цереброва-скулярная реактивность» (ЦВР). Весь диапазон подвижности системы мозгового кровообращения в ответ на изменение условий функционирования определяется индексом вазомоторной реактивности.
Методика исследования ЦВР УЗ-методами включает в себя оценку фоновых значений ЛСК, проведение той или иной функциональной нагрузочной пробы с оценкой показателей кровотока через определенный временной интервал, вычисление индексов и коэффициентов реактивности, отражающих изменение параметра.

Выделяют ряд тестов, направленных на оценку различных звеньев ауторегуляции. Наибольшее распространение получили тесты, воздействующие на метаболическую регуляцию путем изменения газового состава крови: это гиперкапнические и гипокапнические тесты.

Гиперкапнические тесты приводят к вазодила-тации и увеличению ЛСК по базальным артериям мозга, снижению периферического сопротивления. В диапазоне $pC0_2$ крови 15-45 мм рт.ст. прирост $pC0_2$ на 1 мм рт.ст. вызывает увеличение ЛСК на 2-3%. Максимальное увеличение кровотока достигает 52,5%. Рассчитывают коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку и при измерении $pC0_2$ индекс реактивности. В норме значения коэффициента реактивности составляют 1,35±0,15.

Наиболее просто применяемыми для ориентировочной оценки могут быть пробы с задержкой дыхания и с гипервентиляцией в течение 3 мин. Но наиболее точным является тест ингаляции воздушной смеси с содержанием 5-7% CO_2 с контролем содержания CO_2 в выдыхаемом воздухе.

С целью повышения содержания эндогенного CO_2 может использоваться фармакологическая проба с внутривенным введением ингибитора карбоангидразы ацетазоламида 1,0 г, вызывающего ацидоз, расширение артериол. Максимальное возрастание ЛСК отмечается через 15 мин после внутривенного введения препарата, с постепенной нормализацией скоростных показателей в течение 2 ч. Среднее значение величины возрастания ЛСК в норме составляет 62±17,3%.

Также на оценку состояния метаболической регуляции направлены пробы с функциональной активацией определенных зон мозга.
Это проба фотостимуляции, приводящая в норме к возрастанию на 15-30% кровотока в ЗМА, кровоснабжающей корковые отделы зрительного анализатора. Аналогичная реакция отмечается при пробе с открытием глаз, что может также использоваться для идентификации ЗМА. Тесты с ментальной нагрузкой (чтение, проведение математических вычислений), физической нагрузкой (сжатие кисти в кулак) приводят к повышению ЛСК в средней мозговой артерии всего на 5-6%. По данным А.Р. Шахновича, это связано с мозаичным увеличением кровотока в функционально активных зонах и суммацией этих изменений с зонами с неизмененным кровотоком. Подобные тесты применяются для изучения нарушений ауторегуляции у больных с повреждением функционально активных зон коры головного мозга (при опухолях, постинсультных изменениях).

К тестам с преимущественным воздействием на миогенный контур ауторегуляции относятся тесты с изменением перфузионного давления в мозговых артериях: компрессионный, манжетный тест, орто-и антиортостатические пробы, проба Вальсальвы, нитроглицериновый тест.

Компрессионный тест (тест посткомпрессионной гиперемии) предложен C.A. Giller. Его сущность состоит в проведении компрессии сонной артерии с одновременной регистрацией изменения кровотока в средней мозговой артерии. Длительность компрессии варьирует от 3-5 до 5-7 кардиоциклов. Компрессия приводит к снижению перфузионного давления в средней мозговой артерии на 32,2±16,3%. После прекращения компрессии отмечается преходящее повышение ЛСК вследствие компенсаторной вазодилатации, что может быть использовано для полуколичественной оценки ауторегуляции. Рассчитывают коэффициент овершута КО=V3/V1, в норме составляющий 1,39±1,11.

О скорости ауторегуляции можно судить по времени восстановления кровотока после компрессии, которое составляет до 8 с. По данным Б.В. Гайдар, снижение КО менее 1,21 является критическим. КО, равный 1,01, свидетельствует о грубом нарушении ауторегуляции и неблагоприятном прогнозе при тяжелой ЧМТ. По степени снижения кровотока во время пробы можно также судить о резервах коллатерального кровоснабжения, что может иметь значение для хирургического лечения стенозирующего процесса с целью прогнозирования возможной ишемии при выделении сонной артерии.

R. Aaslid предложил манжетный тест или тест индуцированной нефармакологической гипотензии. Сущность его состоит в сравнительном анализе изменений системного АД и ЛСК в средней мозговой артерии в ответ на острое снижение АД, что обеспечивается реакцией постишемической гиперемии нижних конечностей после 5 мин компрессии

бедер пневматическими манжетами. В норме восстановление ЛСК происходит быстрее, чем АД, и составлет от 4-8 с, что обусловлено снижением циркуляторного сопротивления кровотоку. Определение относительных изменений этих величин, разницы скорости восстановления АД и ЛСК позволяет рассчитывать индекс и скорость ауторегуляции. Чем ниже их значение, тем в более плачевном состоянии находится ауторегуляция.

Фармакологический тест с сублингвальным приемом 0,25 мг нитроглицерина, который влияет преимущественно на крупные артерии мышечного типа, обладает вазодилатирующим действием, не снижает при этом объемный мозговой кровоток. При сублингвальном приеме 0,25 мг препарата отмечается достоверное уменьшение ЛСК по средней мозговой артерии. Также имеются сообщения о применении других фармакологических тестов, таких как прием нимодипина, индометацина, кетансерина*[9] метиони-на, дипиридамола. Однако из-за недостаточного изучения механизмов действия, отсутствия стандартных данных о характере сосудистого ответа они не нашли широкого применения в клинике.

Сущность пробы Вальсальвы состоит в том, что повышение давления в дыхательных путях приводит к повышению ВЧД, падению скорости кровотока в артериях основания мозга с последующим, примерно через 3 с, восстановлением на фоне проведения пробы. После прекращения пробы происходит кратковременный подъем ЛСК.
К тестам, направленным на миогенный и нейро-генный механизмы, относят ортостатическую и анти-ортостатическую пробы. При ортостазе, на фоне кратковременного снижения АД, происходит повышение периферического сопротивления и снижение средней ЛСК в артериях основания мозга, как правило, не превышающее 10%. Также орто- и антиортостатическая нагрузки предложены для оценки состояния венозного оттока: отмечается увеличение ЛСК в прямом синусе при антиортостазе -30 и снижение при орто-стазе +70. По данным А.Р. и В.А. Шахновичей, у лиц с внутричерепной гипертензией при опухолях мозга происходит изменение параметров кровотока в венах.

Изучение механизмов нейрогенной регуляции возможно при проведении нейровегетативных блокад, например вагосимпатической, в стационарных условиях.

В настоящее время также находят применение методики оценки ауторегуляции кровотока в зависимости от состояния базального тонуса сосудов при длительном мониторировании мозгового кровотока, ВЧД, АД. Достоинством данных методов является их неинвазивность, недостатком - необходимость длительной записи и сложность в интерпретации данных.

При спектральном анализе тренда ЛСК в нем можно выделить медленные колебания различной частоты. Колебания частотой 0,5-2 в минуту - так называемые В-волны были впервые выделены N. Lundberg в 1960 г. в спектре ВЧД у больных с повреждениями

мозга. В настоящее время предполагается, что они генерируются моноаминергическими и серотонинергиче-скими ядрами мозгового ствола, обеспечивающими через эндотелиальный, миогенный и метаболический контуры поддержание базального сосудистого тонуса. Более частые колебания частотой 3-9 в минуту. М-волны (Mayer waves) опосредованы симпатической иннервацией и связаны со спонтанными колебаниями АД. Колебания частотой 10-20 в минуту - R-волны (респираторные волны) связаны с изменениями вну-тригрудного давления в течение дыхательного цикла. В ходе мониторинга в зависимости от амплитуды и частоты спонтанных колебаний мозгового кровотока, в зависимости их от динамики колебаний ВЧД и систолического АД определяют сохранность или нарушение механизмов ауторегуляции при экстра- и интракраниальных стенозах. При грубых нарушениях ауторегуляции колебания мозгового кровотока становятся когерентны колебаниям АД, ВЧД.

В настоящее время для полноценной оценки системы мозгового кровообращения необходимо проведение исследования как экстракраниальных, так и интра-краниальных сосудов методами цветового дуплексного сканирования и ТКДГ/ТКДС с обязательной оценкой состояния цереброваскулярной реактивности.

2.4.5. Транскраниальная ультрасонография

По мере совершенствования УЗ-методик, повышения разрешающей способности датчиков, появления более мощных процессоров, обрабатывающих УЗ-сигналы, разработки алгоритмов оптимизации изображений стала возможной визуализация интракраниальных структур.

Ранее методика визуализации структур мозга и желудочков через роднички была разработана исключительно для новорожденных - нейросонография.

В настоящее время возможна серошкальная визуализация транстемпорально через височные кости структур мозга и желудочков у взрослых.

Наиболее часто визуализируемой структурой является III желудочек (рис. 2.69, см. цв. вклейку), возможна оценка его срединного положения и ширины (в норме до 6,5 мм). При этом можно четко видеть смещение III желудочка при развитии дислокационных синдромов. В частности, было показано смещение более 3-5 мм как один из критериев неблагоприятного прогноза при территориальных инфарктах мозга. Следует учитывать, что подобная оценка довольно проста и может быть использована как динамическая оценка, особенно когда затруднен доступ к методам нейровизуализации.

Также визуализируются боковые желудочки, их оценка может быть важна при гидроцефалии, таламу-сы (рис. 2.70, см. цв. вклейку). Возможна визуализация внутримозговых гематом (рис. 2.71, см. цв. вклейку).

Следует учитывать, что по мере развития интервенционных методик лечения, включающих проведение декомпрессивных трепаций при острых нарушениях мозгового кровообращения, качество получаемых изображений через дефект костей черепа может резко улучшаться.

Кроме того, при транскраниальной соногра-фии описано увеличение площади черной субстанции в ножках мозга у больных с БП более 20 мм^2 (Чечеткин А.О.) (рис. 2.72, см. цв. вклейку). Этот критерий может быть достаточно достоверно использован в качестве дополнительного в дифференциальной диагностике экстрапирамидных нарушений. К сожалению, на настоящий момент времени подобного качества визуализация пока доступна на очень небольшом количестве УЗ-систем, относящихся к высокому ценовому сегменту. Однако с течением времени это станет более доступным.

2.4.6. Ультразвуковое исследование периферической нервной системы

В настоящее время при использовании сканирования высокочастотными датчиками (10-17 мГц) возможна визуализация практически всех нервов свободных верхней и нижней конечностей диаметром до 1 мм, а также плечевого сплетения, визуализация отдельных ЧН (лицевого, добавочного, блуждающего на небольшом протяжении).

Для нервных стволов диаметром более 1-2 мм возможна оценка структуры.

Дополнительно к ЭНМГ возможна оценка повреждений нервов, сдавлений, в частности при туннельных синдромах. Возможна диагностика опухолей нервов (шванном). Описаны изменения в виде утолщения нервных стволов и нарушения эхоструктуры при полиневропатиях (ПНП) (рис. 2.73-2.74, см. цв. вклейку).

Описаны изменения в мышцах, в частности нарушение поперечной исчерченности и эхогенности мышц при миопатиях, последствиях травм нервов (рис. 2.75, см. цв. вклейку).

Описана визуализация фасцикуляций в мышцах при боковом амиотрофическом склерозе (БАС), причем она хорошо видна на УЗИ еще до появления клинически видимых фасцикуляций.

Кроме того, ультрасонография может быть использована для проведения таких лечебных мероприятий, как блокады нервов, например такого небольшого нерва, как латеральный кожный нерв бедра, имеющий диаметр менее 1 мм. Оценка структуры данного нерва по УЗИ невозможна, однако блокады под контролем ультразвука довольно легко осуществимы.

Таким образом, УЗ-методы могут быть применены и для комплексной диагностики неврологической патологии, и для сопровождения лечебных и реабилитационных мероприятий.

Источник KingMed

Список литературы

1. Агаджанова Л.П. Ультразвуковая диагностика заболеваний ветвей дуги аорты и периферических сосудов: Атлас. М.: Видар, 2004. 167 с.

2. Боголепов Н.Н., Иргер И.М., Гречко В.Е. и др. Клиническая эхоэнцефалография. М.: Медицина, 1973. 287 с.

3. Богин Ю.Н., Стулин И.Д. О применении метода двумерной эхоспондилографии для определения ориентиров при осуществлении люмбальной пункции // Журн. невропатол. и психиатр. 1971. Т. 71. № 12. С. 1810-1811.

4. Гречко В.Е. Ультразвуковая энцефалография при поражении головного мозга: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1970.

5. Загреков И.А. Эхоэнцефалография в неотложной нейрохирургии. М., 1978. 90 с.

6. Зенков Л.Р. Значение совместного эхоэнцефалогра-фического и электроэнцефалографического исследования для диагностики объёмных церебральных поражений: автореф. дис. . канд. мед. наук. М., 1969.

7. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: руководство для врачей. М.: Медицина, 1991. 640 с.

8. Иллариошкин С.Н., Чечеткин А.О., Федотова Е.Ю. Транскраниальная сонография при экстрапирамидных заболеваниях. Атмосфера, 2014. 176 с.

9. Карлов В.А., Стулин И.Д. и др. Возможности ультразвуковых методов исследования в диагностике смерти мозга (клинико-экспериментальное исследование) // Журн. невропатол. и психиатр. 1981. Т. LXXXI. № 7. С. 1074-1079.

10. Карлов В.А., Стулин И.Д., Богин Ю.Н. Ультразвуковая и тепловизионная диагностика сосудистых поражений нервной системы. М.: Медицина, 1986. С. 175.

11. Кузнецов В.А., Ярославская Е.И. Роль ультразвука в выявлении суррогатных маркеров атеросклероза // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011. № 1. С. 98-104.

12. Кунцевич Г.И. Ультразвуковые методы исследования магистральных артерий шеи и артерий виллизи-ева круга. Методы исследования в неврологии / под ред. Е.И. Гусева. М., 2000. С. 145-209.

13. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М., 2003. 322 с.

14. Назинян А.Г. Ишемические нарушения мозгового кровообращения. Допплерография и транскраниальный эмболодетектирующий мониторинг. М., 2001. 71 с.

15. Никитин Ю.М., Труханов А.И. и др. Ультразвуковая допплерографичекая диагностика сосудистых заболеваний. М.: ВИДАР, 1998. 432 с.

16. Никитин Ю.М., Труханов А.И. Ультразвуковая допплеровская диагностика в клинике. М.-Иваново: Издательство МИК, 2004. 493 с.

17. Салтыкова В.Г. Ультразвуковая диагностика состояния периферических нервов (норма, повреждения, заболевания): дис. . д-ра мед. наук. М., 2011. 194 с.

18. Скорунский И.А. Диагностика опухолей мозга супра-тенториальной локализации методом одномерной эхоэн-цефалографии: автореф. дис. . канд. мед. наук. М., 1969.

19. Солонский Д.С. Ультразвуковые методы в комплексном неинвазивном мониторинге цереброваскуляр-ной реактивности в остром периоде полушарного инсульта: дис. . канд. мед. наук. М., 2006. 133 с.

20. Стулин И.Д. Эхоэнцефалография, эхосфигмогра-фия и термография в диагностике сосудистых поражений головного мозга: автореф. дис. . канд. мед. наук. М., 1975.

21. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Мнушкин А.О. и др. Роль ультразвуковых методов в диагностике гипертензион-но-гидроцефального синдрома у больных со спонтанными и травматическими полушарными гематомами // Неотложные состояния в неврологии. М.: Орел, 2002. С. 296-302.

22. Стулин И.Д., Карлов В.А. Асимметричная пульсация в надключичной области у практически здоровых людей, находящихся в горизонтальном положении - физиологический или патологический феномен? // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1983. Т. 83. Вып. 9. С. 1326-1329.

23. Тихомирова О.В. Допплерографическая диагностика в остром периоде ишемического инсульта. СПб., 2000. 96 с.

24. Труханов С.А. Неинвазивные методы в диагностике гипертензионно-гидроцефального синдрома в остром периоде внутричерепных кровоизлияний: автореф. дис. . канд. мед. наук. М., 2014.

25. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов / под ред. О.Ю. Атькова. М.: Эксмо, 2015. 456 с.

26. Хаджич Адмир. Блокады периферических нервов и регионарная анестезия под ультразвуковым контролем. М.: Практическая медицина, 2014. 688 с.

27. Шахнович А.Р., Шахнович В.А. Диагностика нарушений мозгового кровообращения. Транскраниальная допплерография. М., 1996. 436 с.

28. Шахнович А.Р., Шахнович В.А. Неинвазивная оценка краниовертебральных объемных соотношений и венозного кровообращения в головном мозге при

внутричерепной гипертензии // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2007. № 3. С. 37-54.

29. Шумилина М.В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов. М., 2007.

30. Aaslid R. Transcranial Doppler Ultrasound // Wien-New York: Springer-Verlag, 1986. 177 p.

31. Alexandrov A.V., Felberg R.A., Demchuk A.M. et al. Sonographic Findings in Patients With Acutely Resolving Symptoms of Cerebral Ischemia // Stroke. 2000. Vol. 31. P. 915-921.

32. Avant W. Pulsetileechoencephalographi // Neurology (Minneap). 1966. Vol. 16, N. 10. P. 1033.

33. Bernstein E.F. Noninvasive diagnosis techniques in vascular disease. Saint Jouis, 1978. P. 433.

34. Demchuk A.M., Christou I., Wein T.H. et al. Specific Transcranial Doppler Flow Findings Related to the Presence and Site of Arterial Occlusion // Stroke. 2000. Vol. 31. P. 140-146.

35. Handbook on neurovascular ultrasound / R.W. Baumgartner (ed.). Zurich, 2006.

36. Kanayu H., Yamasaki H., Saiki J., Furukawa K. The use of echoencephalography to differential intracerebral hemorrhage and brain softening // J. Neurosurg. 1968. Vol. 28, N. 6. P. 539.

37. Kazner E. Patologiaechoencepalogram and echoventriculogram // Hand book of clinical ultrasound. New York, 1978. P. 701-706.

38. Leksell L. Echoencephalographic detection of intracranial complications following head injury // Acta. chir. scand. 1956. Vol. 110. P. 301-315.

39. Pia H.W., Geletneky C.L. Echoencephalographic. Stuttgart, 1968.

40. Razumovsky A.Y., Oppenheimer S.M. TCD in Acute Stroke // Stroke. 2000. Vol. 31. P. 231.

41. Ringelstein E.B., Droste D.W., Babikian V.L. et al. Consensus on microembolic detection by TCD: International Consensus Group on Microembolus Detection // Stroke. 1998. Vol. 29. P. 725-729.

42. Satumora S. Study of flow patterns in peripheral arteries by ultrasonics // J. Acust. Sel. Jpn. 1959. Vol. 15, N. 1. P. 151-160.

43. Spenser M.P. Ultrasonic diagnosis of cerebrovascular disease. Boston, 1987. P. 306.

44. TerBraak Y., De Vlieger W. Cerebral pulsation in echoencephalography. 1965. Vol. 12, N. 5. P. 678.

45. Von Reutern G.M., von Budingen H.J. Doppler examination of the basal cerebral arteries (transcranial or intracranial sonography) // Ultrasound Diagnosis of Cerebrovascular Disease. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag, 1993. P. 176-248.

2.5. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.5.1. Электроэнцефалография

В.В. Гнездицкий, Л.Р. Зенков, А.В. Лебедева

Электроэнцефалография - метод исследования головного мозга с помощью регистрации разности электрических потенциалов, возникающих в процессе его жизнедеятельности. Регистрирующие электроды располагают в определенных областях головы так, чтобы на записи были представлены все основные отделы мозга. Получаемая запись - электроэнцефалограмма (ЭЭГ) - является суммарной электрической активностью многих миллионов нейронов, представленной преимущественно потенциалами дендритов и тел нервных клеток: возбуждающими и тормозными постсинаптическими потенциалами и частично - потенциалами действия тел нейронов и аксонов. Таким образом, ЭЭГ отражает функциональную активность головного мозга. Наличие регулярной ритмики на ЭЭГ свидетельствует, что нейроны синхронизуют свою активность. В норме эта синхронизация определяется главным образом ритмической активностью пейсмейкеров (водителей ритма) неспецифических ядер таламуса и их таламо-кортикальных проекций.

Поскольку уровень функциональной активности определяется неспецифическими срединными структурами (ретикулярной формацией ствола и переднего мозга), эти же системы определяют ритмику, внешний вид, общую организацию и динамику ЭЭГ. Симметричная и диффузная организация связей неспецифических срединных структур с корой определяет билатеральную симметричность и относительную однородность ЭЭГ для всего мозга (рис. 2.76 и 2.77).

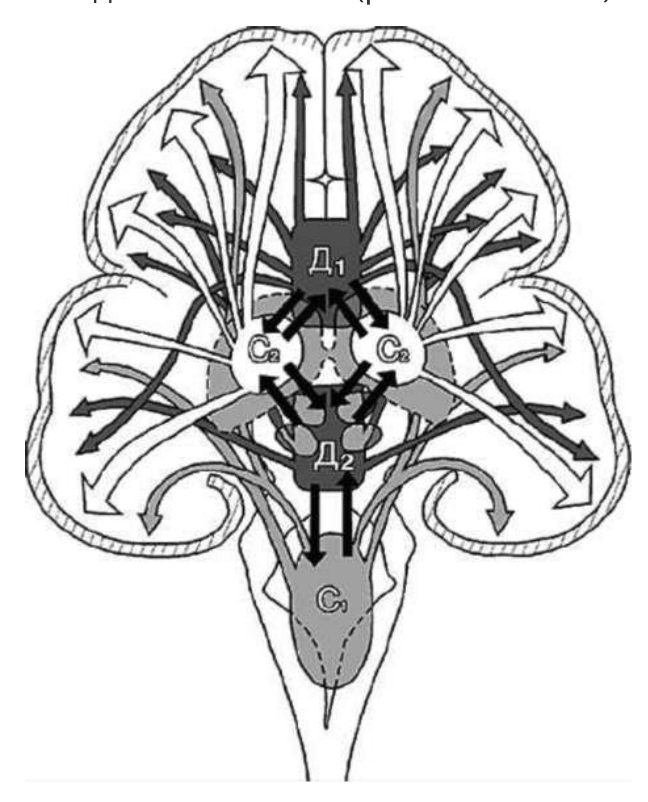


Рис. 2.76. Восходящая ретикуло-кортикальная неспецифическая система регуляции уровня функциональной активности мозга: $Д_1$ и $Д_2$ - десинхронизующие активирующие системы среднего и переднего мозга соответственно; $С_1$ и $С_2$ - синхронизующие тормозящие сомногенные системы продолговатого мозга, моста и неспецифических ядер промежуточного мозга соответственно

2.5.1.1. МЕТОДИКА

В обычной практике ЭЭГ отводят с помощью электродов, расположенных на интактных покровах головы. Электрические потенциалы усиливают и регистрируют. В электроэнцефалографах предусмотрено 16-24 и более идентичных усилительно-регистрирующих блоков (каналов), позволяющих одномоментно записывать электрическую активность от соответствующего количества пар электродов, установленных на голове пациента. Современные электроэнцефалографы создают на базе компьютеров. Усиленные потенциалы преобразуют в цифровую форму; непрерывная регистрация ЭЭГ отображается на мониторе и одновременно записывается в память компьютера или на диск. Расшифровка ЭЭГ происходит при пролистывании записанной ЭЭГ на экране компьютера. После анализа и обработки ЭЭГ заключение может быть распечатано на бумаге, включая наиболее информативные фрагменты записи, необходимые для обоснования заключения. Сама ЭЭГ хранится в базе данных не менее 5 лет.

Электроды, отводящие потенциалы, представляют собой металлические пластины или стержни различной формы с диаметром контактной поверхности 0,5-1 см. Для регистрации в последнее время используются специальные шлемы для разных размеров головы (3 взрослых и 3 детских), которые позволяют легко позиционировать все электроды согласно международной системе «10-20%». Электрические потенциалы подаются на входную коробку электроэнцефалографа, имеющую 20-40 и более пронумерованных контактных гнезд, с помощью которых к аппарату можно подсоединить соответствующее количество электродов. В современных электроэнцефалографах входная коробка объединяет коммутатор электродов, усилитель и аналого-цифровой преобразователь ЭЭГ. Из входной коробки преобразованный сигнал ЭЭГ в цифровом виде подают в компьютер, с помощью которого производят управление функциями прибора, регистрацию и обработку ЭЭГ (компьютерная ЭЭГ).

ЭЭГ регистрирует разность потенциалов между двумя точками головы. Соответственно на каждый канал электроэнцефалографа подают напряжения, отведенные двумя электродами: одно на «вход 1», другое на «вход 2» канала усиления. Многоконтактный коммутатор отведений ЭЭГ позволяет коммутировать электроды по каждому каналу в нужной комбинации. Установив, например, на каком-либо канале соответствие затылочного электрода гнезду входной коробки «1», а височного - гнезду коробки «5», получают тем самым возможность регистрировать по этому каналу разность потенциалов между соответствующими электродами. Перед началом работы исследователь набирает с помощью соответствующих программ несколько схем отведений, которые и используют при анализе полученных записей. В компьютерной ЭЭГ такая задача пересчета называется «ремонтаж». Для задания полосы пропускания

усилителя используют аналоговые и цифровые фильтры высокой и низкой частоты. Стандартная полоса пропускания при записи ЭЭГ - 0,5-70 Гц.

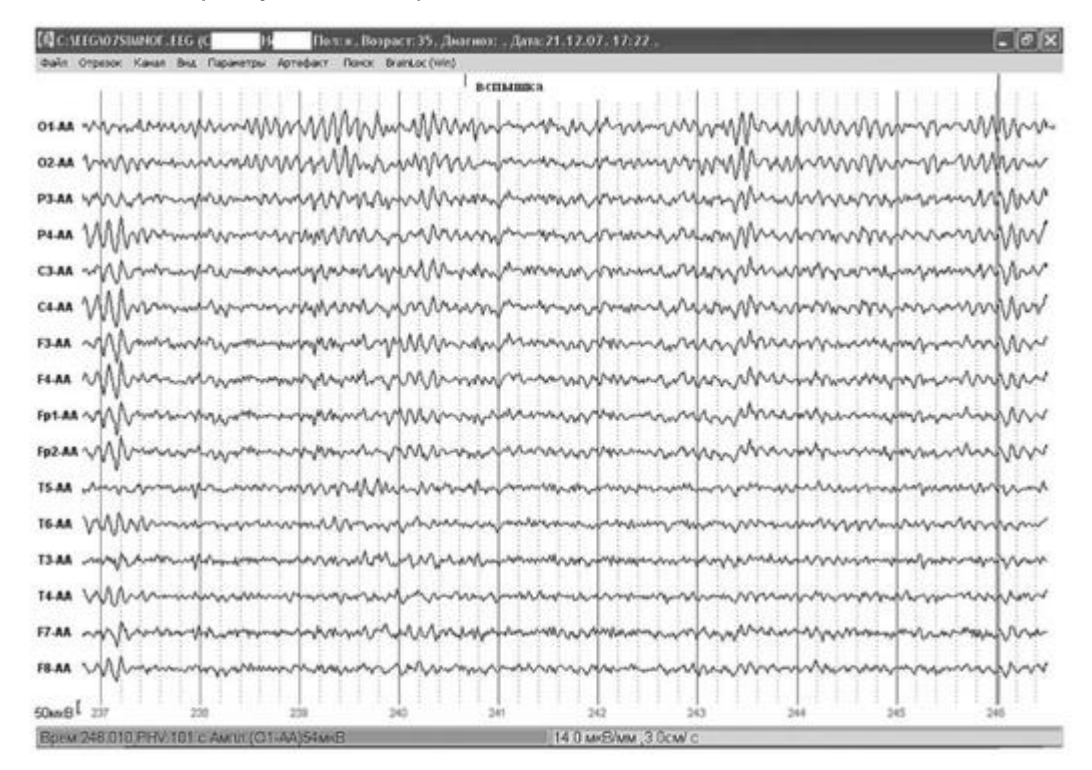


Рис. 2.77. Электроэнцефалограмма взрослого бодрствующего человека: регистрируется регулярный α-ритм, модулированный в веретена, лучше всего выраженный в затылочных отделах; реакция активации на вспышку света (отметка стимуляции показана маркером на нижнем служебном канале)

Отведение и запись электроэнцефалограммы

Регистрирующие электроды располагают так, чтобы на многоканальной записи были представлены все основные отделы мозга, обозначаемые начальными буквами их латинских названий. В клинической практике используют две основные системы отведений ЭЭГ: международную систему «10-20» (рис. 2.78) и модифицированную схему с уменьшенным количеством электродов (рис. 2.79). При необходимости получения более детальной картины ЭЭГ предпочтительна схема «10-20».

Референтным называют такое отведение, когда на «вход 1» усилителя подается потенциал от электрода, стоящего над мозгом, а на «вход 2» - от электрода на удалении от мозга. Электрод, расположенный над мозгом, чаще всего называют активным. Электрод, удаленный от мозговой ткани, носит название референтного. В качестве такового используют левую (A_1) и правую (A_2) мочки уха. В качестве референтного общего электрода может использоваться электрод над активной областью, например электрод «Cz». Такое отведение называют вертексным.

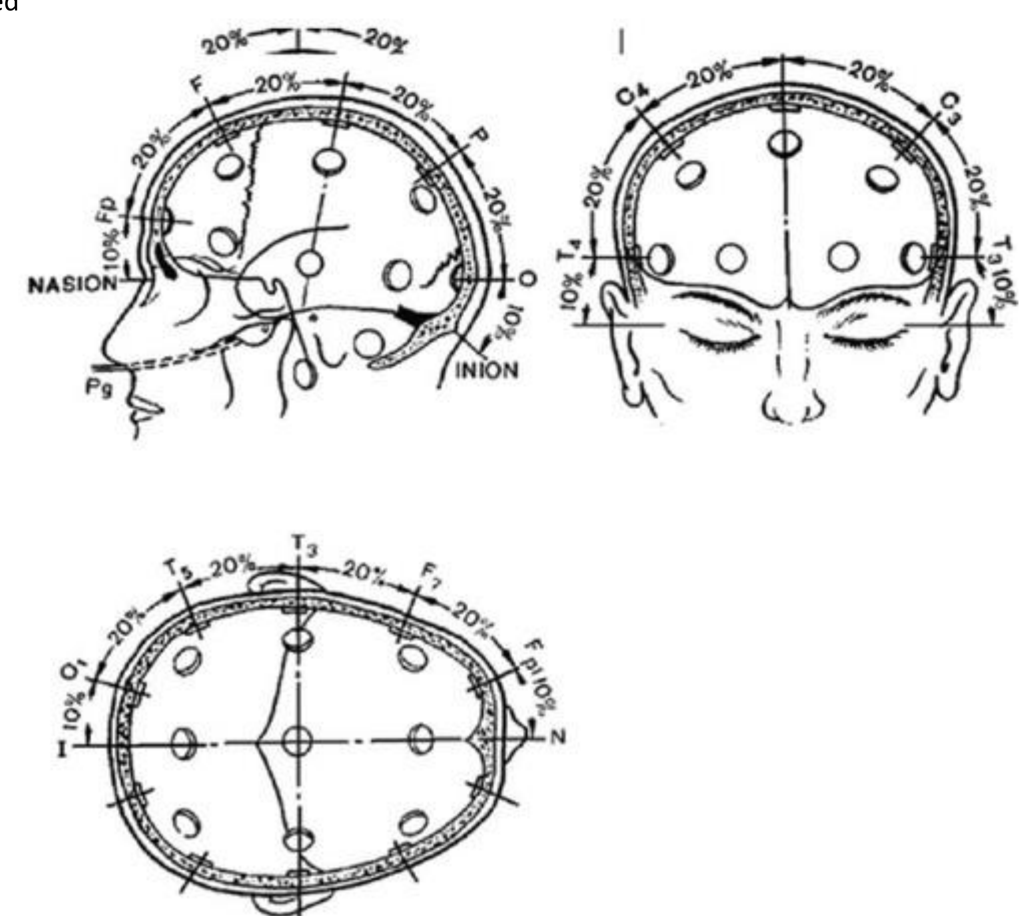


Рис. 2.78. Международная схема расположения электродов «10-20». Буквенные индексы означают: O - затылочное отведение; P - теменное отведение; C - центральное отведение; F - лобное отведение; T - височное отведение. Цифровые индексы уточняют положение электрода внутри соответствующей области. Четный индекс соответствует электродам на правой стороне, нечетный - с левой. Индекс «Z» для электродов, расположенных по средней линии

Активный электрод подсоединяют к «входу 1» усилителя, подача на который отрицательного сдвига потенциала вызывает отклонение регистрирующего пера вверх. Референтный электрод подключают к «входу 2». В некоторых случаях в качестве референтного электрода используют отведение от двух закороченных между собой электродов (AA), расположенных на мочках ушей. Поскольку на ЭЭГ регистрируется разность потенциалов между двумя электродами, на положении точки на кривой будут в равной мере, но в противоположном направлении влиять изменения потенциала под каждым из пары электродов. В референтном отведении под активным электродом генерируется переменный потенциал мозга. Под референтным электродом, находящимся вдали от мозга, имеется постоянный потенциал, который не проходит в усилитель переменного тока и не влияет на картину записи. Разность потенциалов отражает без искажения колебания электрического потенциала, генерируемого мозгом под активным электродом. Однако область головы между активным и референтным электродами составляет часть электрической цепи «усилитель-объект»,

и наличие на этом участке достаточно интенсивного источника потенциала, расположенного асимметрично относительно электродов, будет существенно отражаться на показаниях. Следовательно, при референтном отведении суждение о локализации источника потенциала не вполне надежно.

Биполярным называют отведение, при котором на «вход 1» и «вход 2» усилителя подсоединяют электроды, стоящие над мозгом. На положение точки записи ЭЭГ на мониторе в одинаковой мере влияют потенциалы под каждым из пары электродов, и регистрируемая кривая отражает разность потенциалов каждого из электродов. Поэтому суждение о форме колебания под каждым из них на основе одного биполярного отведения оказывается невозможным. В то же время анализ ЭЭГ, зарегистрированных от нескольких пар электродов в различных комбинациях, позволяет выяснить локализацию источников потенциалов, составляющих компоненты сложной суммарной кривой, получаемой при биполярном отведении.

Например, если в задней височной области присутствует локальный источник медленных колебаний (Тр на рис. 2.79), при подсоединении к клеммам усилителя переднего и заднего височных электродов (Та, Тр) получается запись, содержащая медленную составляющую, соответствующую медленной активности в задней височной области (Тр), с наложенными на нее более быстрыми колебаниями, генерируемыми нормальным мозговым веществом передней височной области (Та). Для выяснения вопроса о том, какой же электрод регистрирует эту медленную составляющую, на двух дополнительных каналах коммутированы пары электродов, в каждой из которых один представлен электродом из первоначальной пары, то есть Та или Тр, а второй соответствует какому-либо не височному отведению, например F и O.

Понятно, что во вновь образуемой паре (Тр-O), включающей задний височный электрод Тр, находящийся над патологически измененным мозговым веществом, опять будет присутствовать медленная

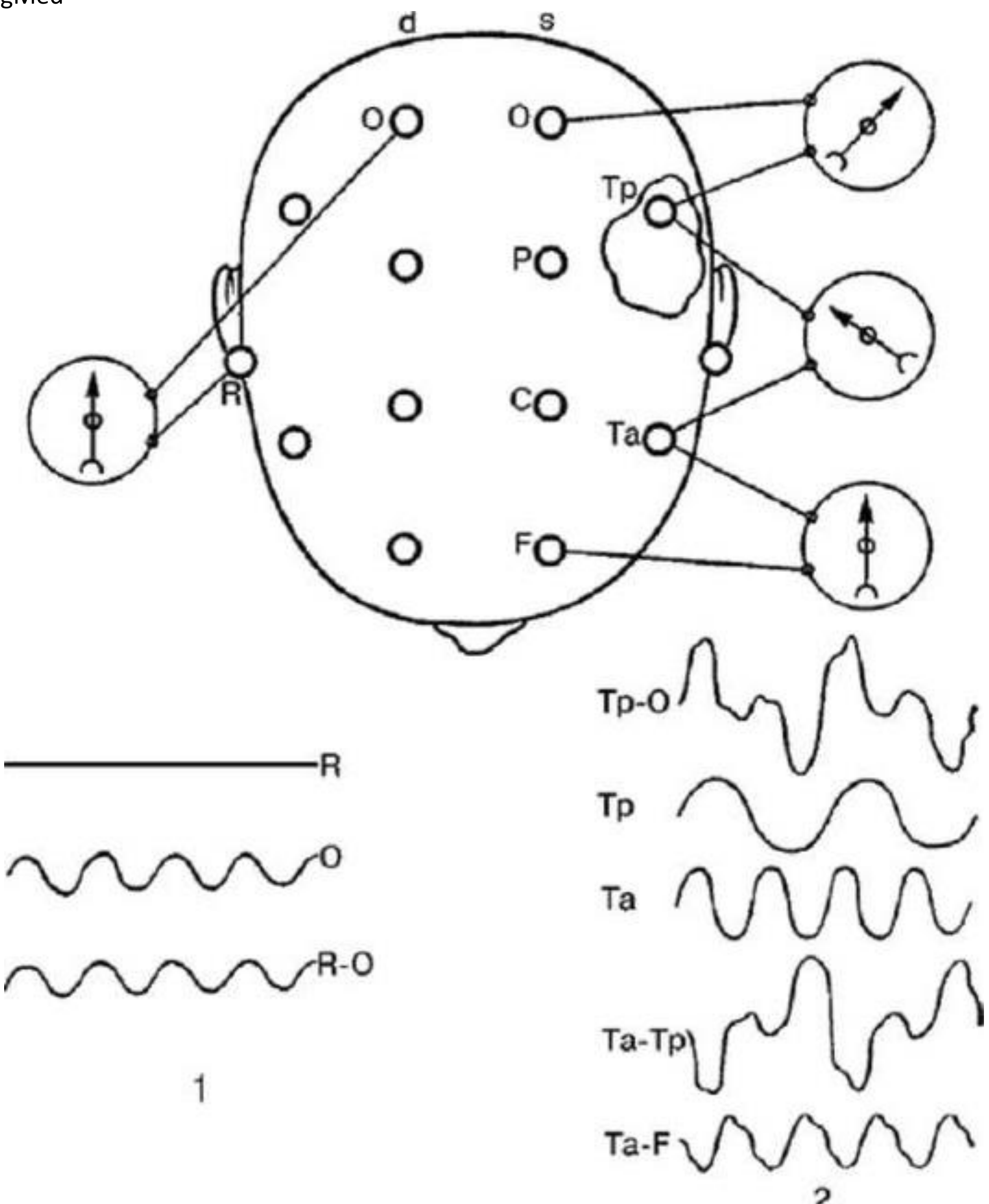


Рис. 2.79. Схема регистрации электроэнцефалограммы при монополярном отведении (1) с референтным электродом (R) на мочке уха и при биполярных отведениях (2). В системе с уменьшенным количеством отведений буквенные индексы означают: O - затылочное отведение; P - теменное отведение; C - центральное отведение; F - лобное отведение; Ta - переднее височное отведение; Tp - заднее височное отведение. 1: R - напряжение под референтным ушным электродом; O - напряжение под активным электродом; R-O - запись, получаемая при монополярном отведении от правой затылочной области. 2: Tp - напряжение под электродом в области патологического очага; Ta - напряжение под электродом, стоящим над нормальной мозговой тканью; Ta-Tp, Tp-O и Ta-F - записи, получаемые при биполярном отведении от соответствующих пар электродов составляющая. В паре, на входы которой подана активность от двух электродов, стоящих над относительно

интактным мозгом (Ta-F), будет регистрироваться нормальная ЭЭГ. Таким образом, в случае локального патологического коркового фокуса подключение электрода, стоящего над этим фокусом, в паре с любым другим приводит к появлению патологической составляющей на соответствующих каналах ЭЭГ. Это и позволяет определить локализацию источника патологических колебаний.

Дополнительный критерий определения локализации источника интересующего потенциала на ЭЭГ - феномен извращения (инверсии) фазы колебаний. Если подсоединить на входы двух каналов электроэнцефалографа три электрода следующим образом (рис. 2.80): электрод 1 - к «входу 1», электрод 3 - к «входу 2» усилителя Б, а электрод 2 - одновременно к «входу 2» усилителя А и «входу 1» усилителя Б; предположить, что под электродом 2 происходит положительное смещение электрического потенциала по отношению к потенциалу остальных отделов мозга (обозначено знаком «+»), то очевидно, что электрический ток, обусловленный этим смещением потенциала, будет иметь противоположное направление в цепях усилителей А и Б, что отразится в противоположно направленных смещениях разности потенциалов - противофазах - на соответствующих записях ЭЭГ. Таким образом, электрические колебания под электродом 2 в записях по каналам А и Б будут представлены кривыми, имеющими одинаковые частоты, амплитуды и форму, но противоположными по фазе. При коммутации электродов по нескольким каналам электроэнцефалографа в виде цепочки противофазные колебания исследуемого потенциала будут регистрироваться по тем двум каналам, к разноименным входам которых подключен один общий электрод, стоящий над источником этого потенциала.

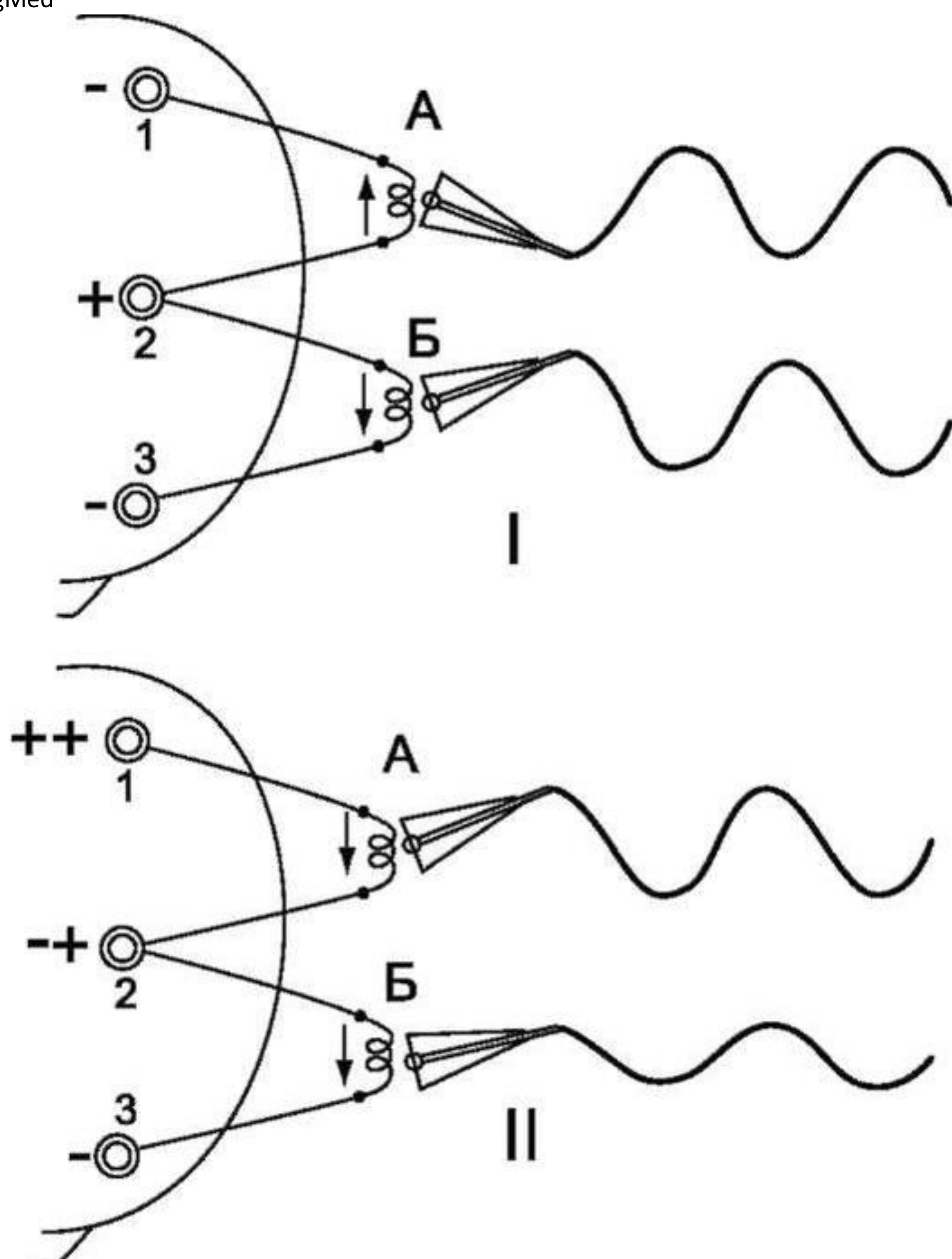


Рис. 2.80. Фазовое соотношение записей при различной локализации источника потенциала: 1, 2, 3 - электроды; А, Б - каналы электроэнцефалографа; I - источник регистрируемой разности потенциалов находится под электродом 2 (записи по каналам А и Б в противофазе); II - источник регистрируемой разности потенциалов находится под электродом 1 (записи синфазны). Стрелки указывают направление тока в цепях каналов, определяющее соответствующие направления отклонения кривой на мониторе

Правила регистрации электроэнцефалограммы и функциональные пробы

Пациент во время исследования сидит в удобном кресле с закрытыми глазами. В настоящее время в современной компьютерной ЭЭГ не обязательно нахождение в свето- и звукоизолированном помещении - камере, больной сидит в удобном кресле непосредственно рядом с прибором. Наблюдение за исследуемым ведут непосредственно или с помощью видеокамеры. В ходе записи маркерами отмечают значимые события и функциональные пробы.

При пробе открывания и закрывания глаз на ЭЭГ появляются характерные артефакты электроокуло-граммы и маркеры. Возникающие изменения ЭЭГ позволяют выявить степень контактности (коммуникативности) обследуемого, уровень его сознания и ориентировочно оценить реактивность ЭЭГ.

Для выявления реагирования мозга на внешние воздействия применяют одиночные стимулы в виде короткой вспышки света, звукового сигнала. У больных в коматозном состоянии допустимо применение ноцицептивных стимулов нажатием ногтем на основание ногтевого ложа указательного пальца больного.

Для фотостимуляции используют короткие (100200 мкс) вспышки света, близкого по спектру к белому, достаточно высокой интенсивности (0,1-0,6 Дж). Фотостимуляторы позволяют предъявлять серии вспышек, применяемые для исследования реакции усвоения ритма - способности электроэнцефалографических колебаний воспроизводить ритм внешних раздражений. В норме реакция усвоения ритма хорошо выражена на частоте мельканий, близкой к собственным ритмам ЭЭГ. Ритмические волны усвоения имеют наибольшую амплитуду в затылочных отделах. При фотосенситивных эпилептических припадках ритмическая фотостимуляция выявляет фото-пароксизмальный ответ - генерализованный разряд эпилептиформной активности (рис. 2.81).

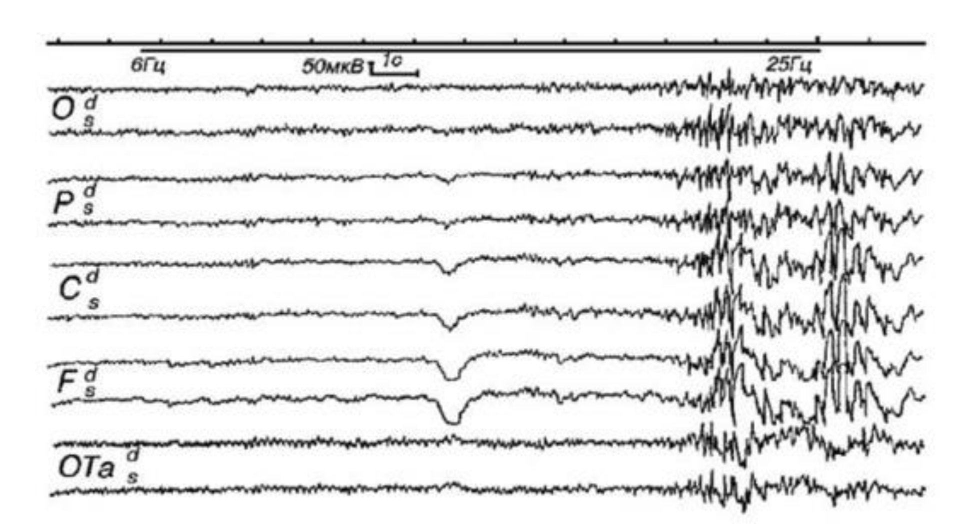


Рис. 2.81. Фотопароксизмальный ответ на электроэнцефалограмме при эпилепсии с генерализованными приступами. Фоновая электроэнцефалограмма в пределах нормы.

При нарастающей по частоте от 6 до 25 Гц световой ритмической стимуляции наблюдается увеличение амплитуды ответов на частоте 20 Гц с развитием генерализованных разрядов спайков, острых волн и комплексов спайк-медленная волна; d - правое полушарие; s - левое полушарие

Гипервентиляцию проводят главным образом для вызывания (провокации) эпилептиформной активности. Обследуемому предлагают глубоко ритмично дышать в течение 3 мин. Частота дыхания должна быть в пределах 16-20 в минуту. Анализ ЭЭГ начинают по меньшей мере за 1 мин до начала гипервентиляции и продолжают в течение всей гипервентиляции и еще не менее 3 мин после ее окончания. При перестройке ритмов, связанной с гипервентиляцией, особенно на 1-й минуте, - наибольший уровень падения CO_2 (гипокапнии), оценивается также чувствительность мозговых структур к гипоксии.

2.5.1.2. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ ЭЭГ проводят в ходе записи и окончательно по ее завершении. Во время записи оценивают наличие артефактов [наводка полей сетевого тока, механические артефакты движения электродов, элек-тромиограмма, электрокардиограмма (ЭКГ) и др.], принимают меры к их устранению. Проводят оценку частоты и амплитуды ЭЭГ, выделяют характерные графоэлементы, определяют их пространственное и временное распределение. Завершают анализ физиологическая и патофизиологическая интерпретация результатов и формулирование диагностического заключения с клинико-электроэнцефалографической корреляцией.

Основной медицинский документ по ЭЭГ - клини-ко-электроэнцефалографическое заключение, написанное специалистом на основе анализа «сырой» ЭЭГ. Заключение по ЭЭГ должно быть сформулировано в соответствии с определенными правилами и состоять из трех частей:
1) описание основных типов активности и графо-элементов;

2) резюме описания и его патофизиологическая интерпретация;

3) корреляция результатов предыдущих двух частей с клиническими данными.

Базовый описательный термин в ЭЭГ - **«активность»,** определяющая любую последовательность волн (α-активность, активность острых волн и др.).

• Частота определяется количеством колебаний в секунду; ее записывают соответствующим числом и выражают в герцах (Гц). В описании приводят среднюю частоту оцениваемой активности. Обычно берут 4-5 отрезков ЭЭГ длительностью 1 с и высчитывают количество волн на каждом из них (рис. 2.82).

• Амплитуда - размах колебаний электрического потенциала на ЭЭГ; измеряют от пика предшествующей волны до пика последующей волны в противоположной фазе, выражают в микровольтах (мкВ) (см. рис. 2.82). Для измерения амплитуды используют

калибровочный сигнал. Так, если калибровочный сигнал, соответствующий напряжению 50 мкВ, имеет на записи высоту 10 мм, то соответственно 1 мм отклонения пера будет означать 5 мкВ. Для характеристики амплитуды активности в описании ЭЭГ принимают наиболее характерно встречающиеся максимальные ее значения, исключая выскакивающие.

• Фаза определяет текущее состояние процесса и указывает направление вектора его изменений. Некоторые феномены на ЭЭГ оценивают количеством фаз, которые они содержат. Монофазным называется колебание в одном направлении от изоэлектрической линии с возвратом к исходному уровню, двухфазным - такое колебание, когда после завершения одной фазы кривая переходит исходный уровень,

отклоняется в противоположном направлении и возвращается к изоэлектрической линии. Полифазными называют колебания, содержащие три фазы и более. В более узком смысле термином «полифазная волна» определяют последовательность острых волн, α- и медленной (обычно δ) волны.

2.5.1.3. РИТМЫ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ ВЗРОСЛОГО БОДРСТВУЮЩЕГО ЧЕЛОВЕКА

Под понятием «ритм» на ЭЭГ подразумевается определенный тип электрической активности, соответствующий некоторому определенному состоянию мозга и связанный с определенными церебральными механизмами. При описании ритма указывается его частота, типичная для определенного состояния и области мозга, амплитуда и некоторые характерные черты его изменений во времени при изменениях функциональной активности мозга.

• Альфа(а)-ритм: частота 8-13 Гц, амплитуда до 100 мкВ. Регистрируется у 85-95% здоровых взрослых. Лучше всего выражен в затылочных отделах. Наибольшую амплитуду α-ритм имеет в состоянии спокойного расслабленного бодрствования при закрытых глазах. Помимо изменений, связанных с функциональным состоянием мозга, в большинстве случаев наблюдают спонтанные изменения амплитуды α-ритма, выражающиеся в чередующемся нарастании и снижении с образованием характерных «веретен», продолжительностью 2-8 с. При повышении уровня функциональной активности мозга (напряженное внимание, страх) амплитуда α-ритма уменьшается. На ЭЭГ появляется высокочастотная низкоамплитудная нерегулярная активность, отражающая десинхронизацию активности нейронов.

• При кратковременном, внезапном внешнем раздражении (особенно вспышке света) эта десин-хронизация возникает резко, и в случае если раздражение не носит эмоциогенного характера, достаточно быстро (через 0,5-2 с) восстанавливается α-ритм (см. рис. 2.77). Этот феномен называется «реакция активации», «ориентировочная реакция», «реакция угасания α-ритма», «реакция десинхронизации».

• Бетаф)-ритм: частота 14-40 Гц, амплитуда до 25 мкВ (рис. 2.83). Лучше всего β-ритм регистрируется в области центральных извилин, однако распространяется и на задние центральные и лобные извилины. В норме он выражен весьма

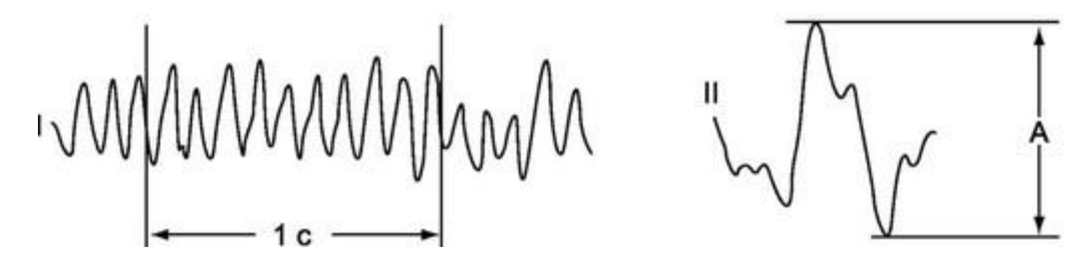


Рис. 2.82. Измерение частоты (I) и амплитуды (II) на электроэнцефалограмме. Частота измеряется как количество волн в единицу времени (1 с). А - амплитуда

слабо и в большинстве случаев имеет амплитуду 5-15 мкВ. β-Ритм связан с соматическими сенсорными и двигательными корковыми механизмами и дает реакцию угасания на двигательную активацию или тактильную стимуляцию. Активность с частотой 40-70 Гц и амплитудой 5-7 мкВ иногда называют γ-ритмом, клинического значения он не имеет. • Мю(μ)-ритм: частота 8-13 Гц, амплитуда до 50 мкВ. Параметры μ-ритма аналогичны таковым нормального α-ритма, но μ-ритм отличается от последнего физиологическими свойствами и топографией. Визуально μ-ритм наблюдают только у 5-15% испытуемых в роландической области. Амплитуда μ-ритма (в редких случаях) нарастает при двигательной активации или соматосенсорной стимуляции. При рутинном анализе μ-ритм клинического значения не имеет, но у детей асимметричный μ-ритм может являться предвестником роландической эпилепсии (Niedermeyer E. et al., 1993; Зенков Л.Р., 2004).

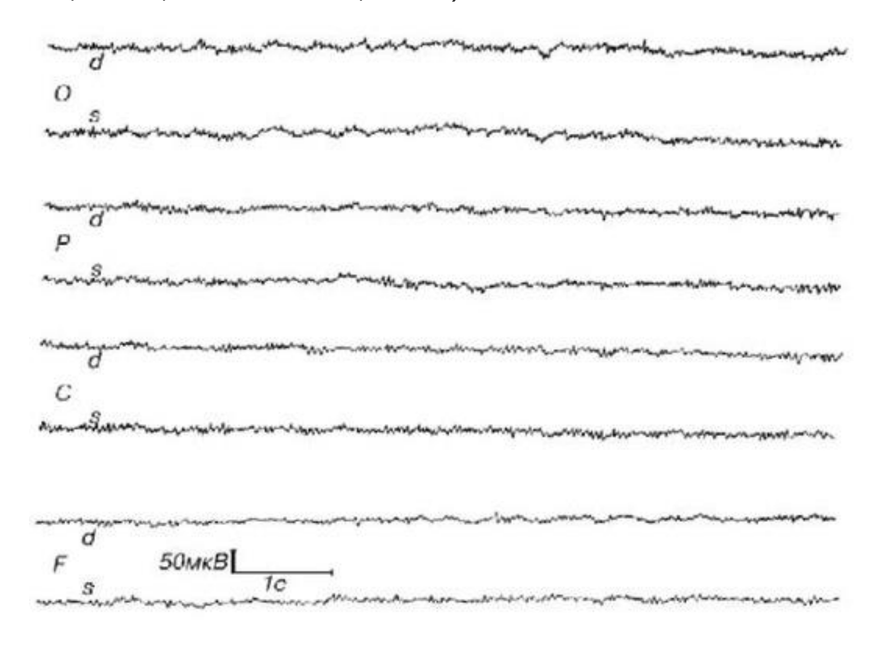


Рис. 2.83. Вариант электроэнцефалограммы взрослого бодрствующего человека. Во всех отведениях регистрируется β-активность с некоторым преобладанием в теменных (Р) и центральных (С) отделах. β-Активность регистрируется только кратковременно, сразу при закрывании глаз

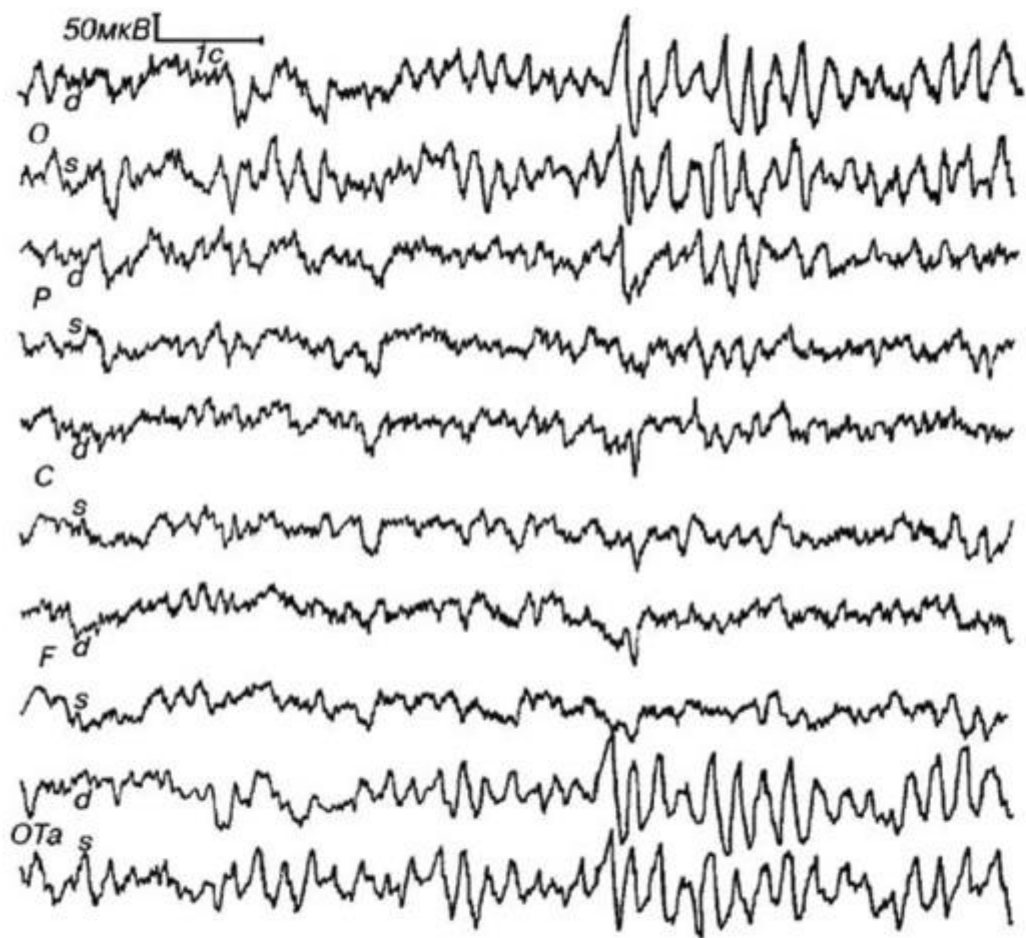


Рис. 2.84. Электроэнцефалограмма больного, 28 лет, с воспалительной окклюзией на уровне задней черепной ямки и внутренней гидроцефалией. Генерализованные билатерально-синхронные θ-волны частотой 4-4,5 Гц, преобладающие в задних отделах

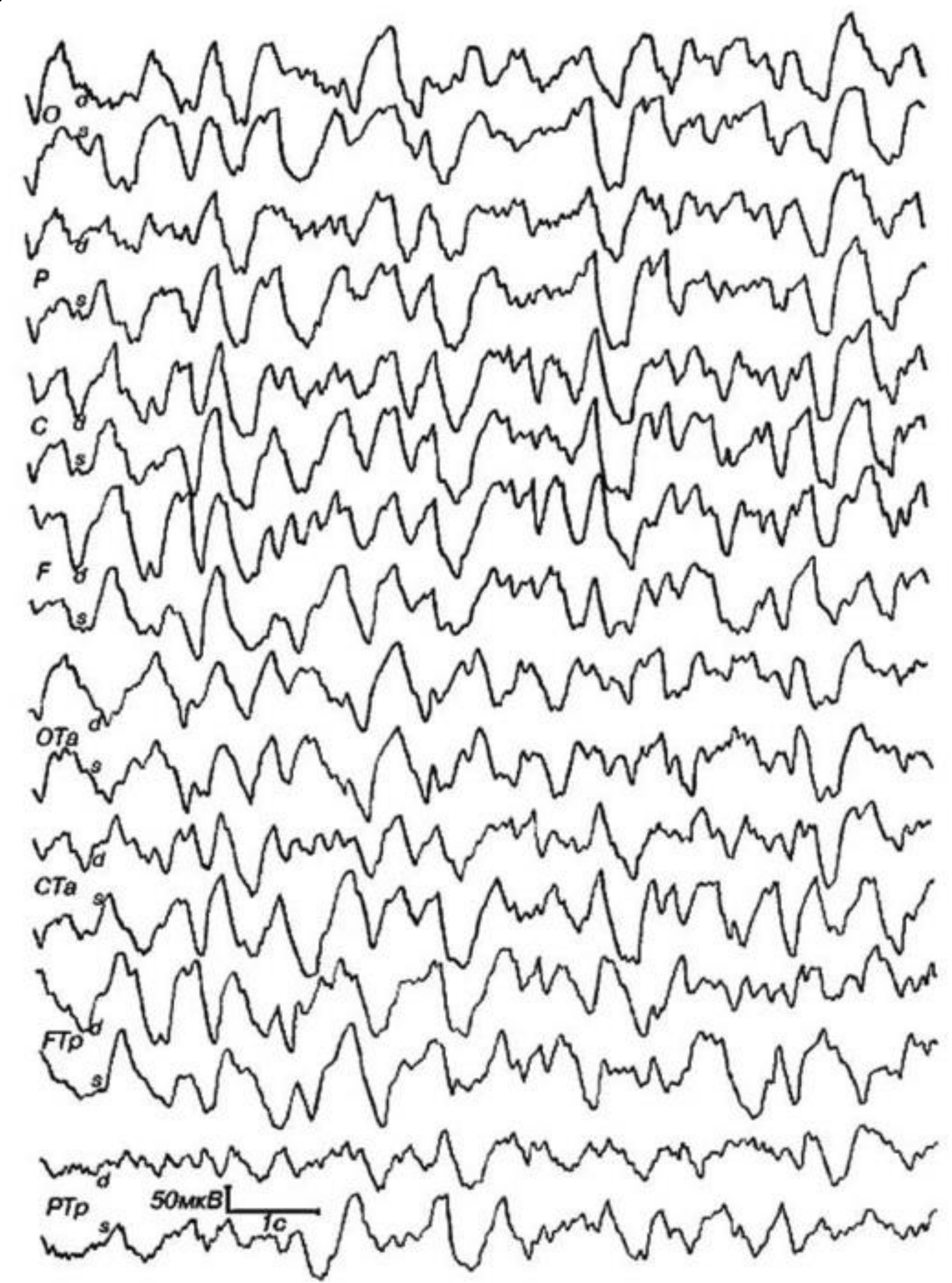


Рис. 2.85. Электроэнцефалограмма больной, 38 лет, с опухолью медиобазальных отделов левого полушария мозга с вовлечением таламических ядер (сопорозное состояние). Генерализованные δ-волны (частотой 1-3 Гц, амплитудой до 200 мкВ), временами преобладающие по амплитуде в левом полушарии

2.5.1.4. ВИДЫ АКТИВНОСТИ, ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ДЛЯ ВЗРОСЛОГО БОДРСТВУЮЩЕГО ЧЕЛОВЕКА

• Тета(θ)-активность: частота 4-7 Гц, амплитуда патологической θ-активности ≥40 мкВ и чаще всего превышает амплитуду нормальных ритмов мозга, достигая при некоторых патологических состояниях 300 мкВ и более (рис. 2.84).

• Дельта (δ)-активность: частота 0,5-3 Гц, амплитуда такая же, как у θ-активности (рис. 2.85). θ- и δ-колебания могут в небольшом количестве присутствовать на ЭЭГ взрослого бодрствующего человека и в норме, но их амплитуда при этом не превышает таковую α-ритма. Патологической считают ЭЭГ, содержащую θ- и δ-колебания амплитудой >40 мкВ, занимающие более 15% общего времени регистрации.

Эпилептиформная активность - феномены, типично наблюдаемые на ЭЭГ больных эпилепсией. Они возникают в результате высокосинхронизованных пароксизмальных деполяризационных сдвигов в больших популяциях нейронов, сопровождающихся генерацией потенциалов действия. В результате этого возникают высокоамплитудные острой формы потенциалы, имеющие соответствующие названия.

• Спайк (англ. spike - острие, пик) - негативный потенциал острой формы, длительностью менее 70 мс, амплитудой >50 мкВ (иногда до сотен или даже тысяч мкВ).

• Острая волна отличается от спайка растянутостью во времени: ее длительность 70-200 мс.

• Острые волны и спайки могут комбинироваться с медленными волнами, образуя стереотипные комплексы. Спайк-медленная волна - комплекс из спайка и медленной волны. Частота комплексов спайк-медленная волна составляет 2,5-6 Гц, а период соответственно - 160-250 мс. Острая-медленная волна - комплекс из острой волны и следующей за ней медленной волны, период комплекса 500-1300 мс (рис. 2.86).

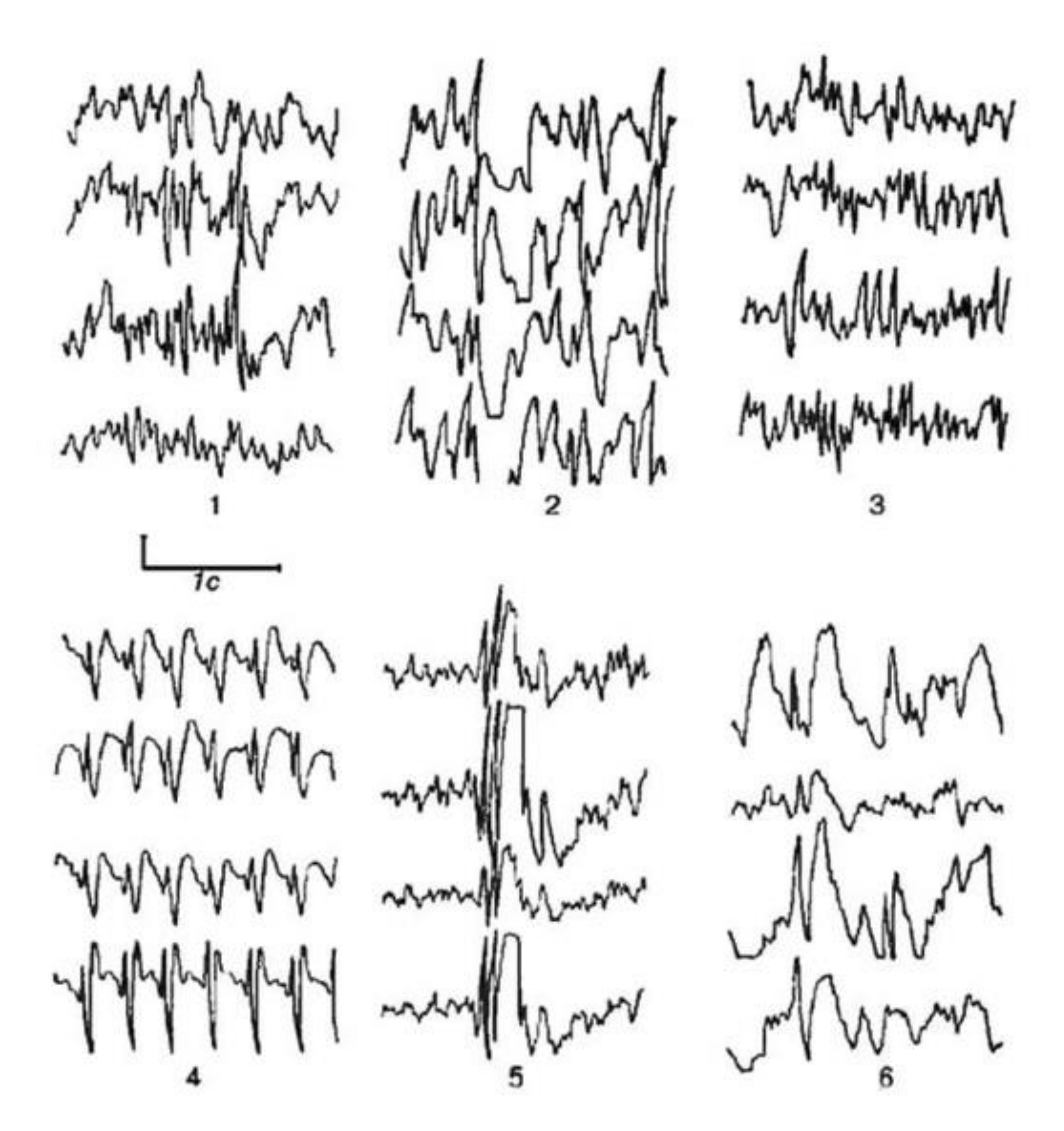


Рис. 2.86. Основные типы эпилептиформной активности: 1 - спайки; 2 - острые волны; 3 - острые волны в β-диапазоне; 4 - спайк-медленная волна; 5 - полиспайк-медленная волна; 6 - острая-медленная волна. Значение калибровочного сигнала для «4» - 100 мкВ, для остальных записей - 50 мкВ

Важная характеристика спайков и острых волн - их внезапное появление и исчезновение и четкое отличие от фоновой активности, которую они пре-
вышают по амплитуде. Острые феномены с соответствующими параметрами, нечетко отличающиеся от фоновой активности, не обозначаются как острые волны или спайки.

Комбинации описанных феноменов обозначаются некоторыми дополнительными терминами.

• Вспышка - термин, обозначающий группу волн с внезапным возникновением и исчезновением, четко отличающихся от фоновой активности частотой, формой и/или амплитудой (рис. 2.87).

• Разряд - вспышка эпилептиформной активности.

• Паттерн эпилептического приступа - разряд эпилептиформной активности, типично совпадающей с клиническим эпилептическим приступом. Обнаружение таких феноменов, даже если не удается четко оценить клинически состояние сознания пациента, также характеризуется как «паттерн эпилептического приступа» (рис. 2.88 и 2.89) (Niedermeyer E., 1993; Зенков Л.Р., 2002; Мухин К.Ю. и соавт., 2004).

• Гипсаритмия (греч. «высокоамплитудный ритм») - непрерывная генерализованная высокоамплитудная (>150 мкВ) медленная гиперсинхронная активность с острыми волнами, спайками, комплексами спайк-медленная волна, поли-спайк-медленная волна, синхронными и асинхронными. Важный диагностический признак синдромов Уэста и Леннокса-Гасто (рис. 2.90).

• Периодические комплексы - высокоамплитудные вспышки активности, характеризующиеся постоянством формы для данного пациента. Наиболее важные критерии их распознавания: близкий к постоянному интервал между комплексами; непрерывное присутствие в течение всей записи при условии постоянства уровня функциональной активности мозга; интраин-дивидуальная стабильность формы (стереотипность). Чаще всего они представлены группой высокоамплитудных медленных волн, острых волн, сочетающихся с высокоамплитудными, заостренными δ- или θ-колебаниями, иногда напоминают эпилептиформные комплексы острая-медленная волна (рис. 2.86). Интервалы между комплексами составляют от 0,5-2 до десятков секунд. Генерализованные билатерально-синхронные периодические комплексы всегда сочетаются с глубокими нарушениями сознания и указывают на тяжелое поражение мозга. Если они не обусловлены фармакологическими или токсическими факторами (алкогольная абстиненция, передозировка или внезапная отмена психотропных и гипноседативных препаратов, гепатопатия, отравление оксидом углерода), то, как правило, являются следствием тяжелой метаболической, гипоксической, прионовой или вирусной энцефалопатии. Если интоксикации или метаболические нарушения исключены, то периодические комплексы с высокой достоверностью указывают на диагноз панэнцефалита или прионового заболевания.

2.5.1.5. ВАРИАНТЫ НОРМАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ ВЗРОСЛОГО БОДРСТВУЮЩЕГО ЧЕЛОВЕКА

ЭЭГ в существенной степени однородна для всего мозга и симметрична. Функциональная и морфологическая неоднородность коры определяет особенности электрической активности различных областей мозга. Пространственная смена типов ЭЭГ отдельных областей мозга происходит постепенно.

Рис. 2.87. Вспышки и разряды: 1 - вспышки волн высокой амплитуды; 2 - вспышки β-волн высокой амплитуды; 3 - вспышки (разряды) острых волн; 4 - вспышки полифазных колебаний; 5 - вспышки δ-волн; 6 - вспышки θ-волн; 7 - вспышки (разряды) комплексов спайк-медленная волна

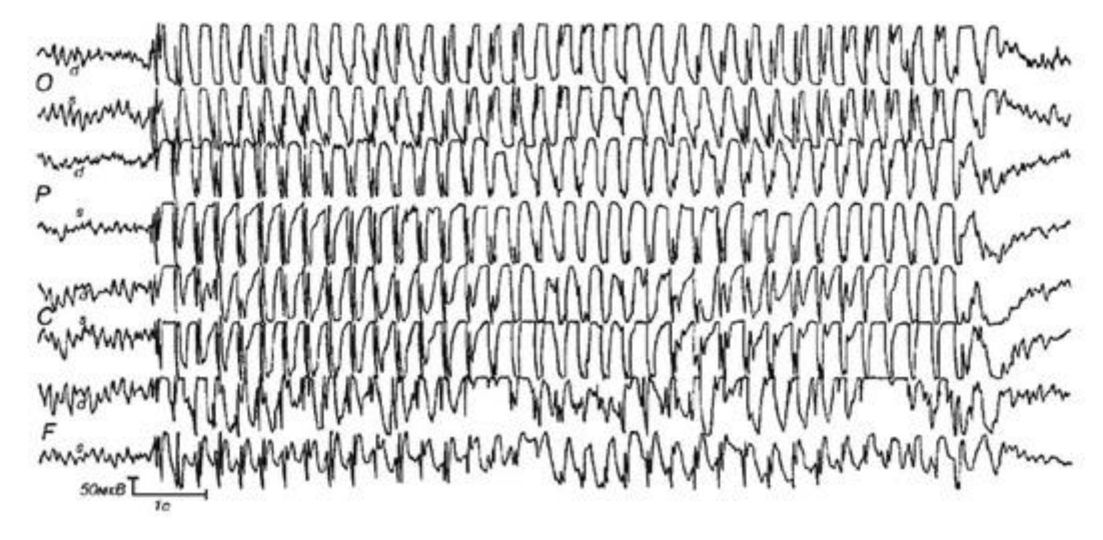


Рис. 2.88. Паттерн типичного абсанса. Разряд генерализованных билатерально-синхронных комплексов спайк-медленная волна частотой 3,5 Гц

Источник KingMed

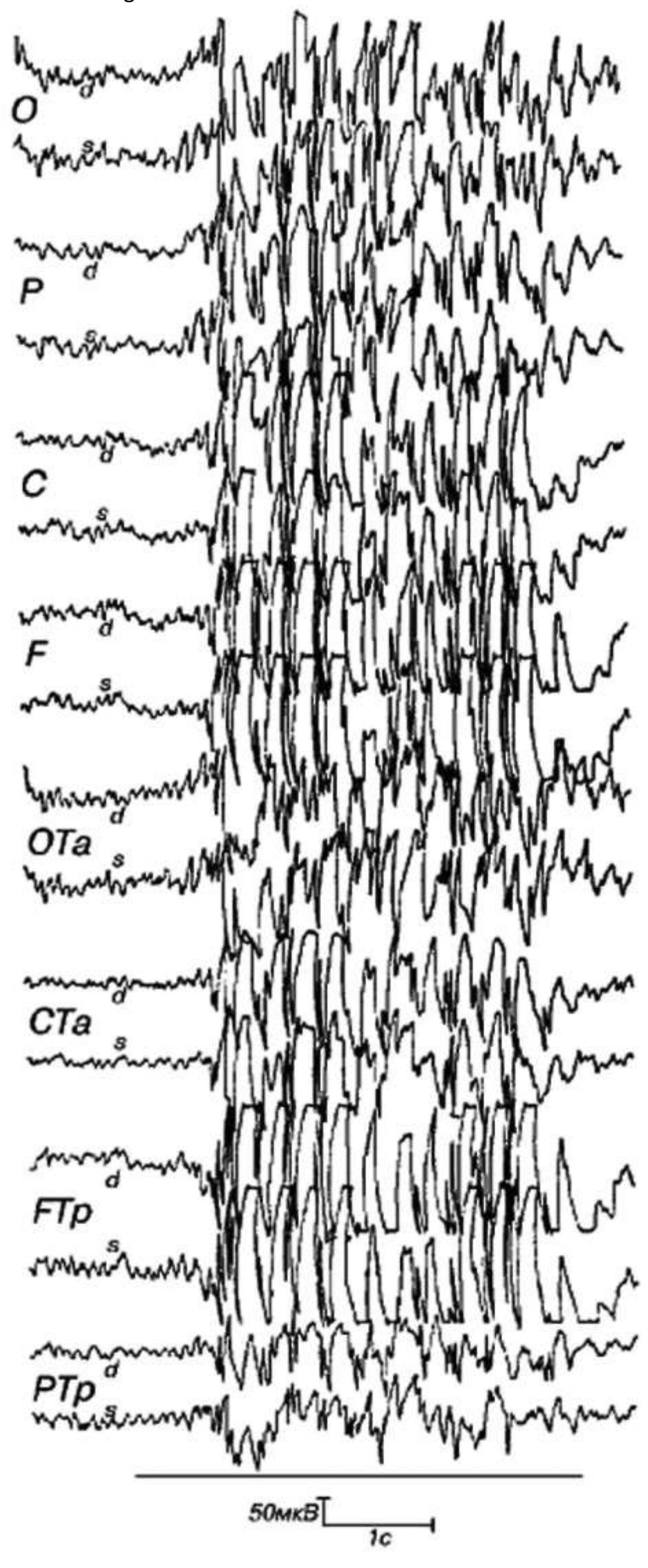


Рис. 2.89. Электроэнцефалограмма во время миоклони-ческого приступа, спровоцированного мелькающим светом частотой 20 Гц, при юношеской миоклонической эпилепсии. Эпилептический разряд начинается серией нарастающих по амплитуде генерализованных острых волн и переходит в генерализованные билатерально-синхронные и асинхронные серии нерегулярных комплексов спайк-медленная волна, полиспайк-медленная волна, множественных острых волн и спайков амплитудой до 300 мкВ. Горизонтальная линия внизу - время световой стимуляции

Источник KingMed

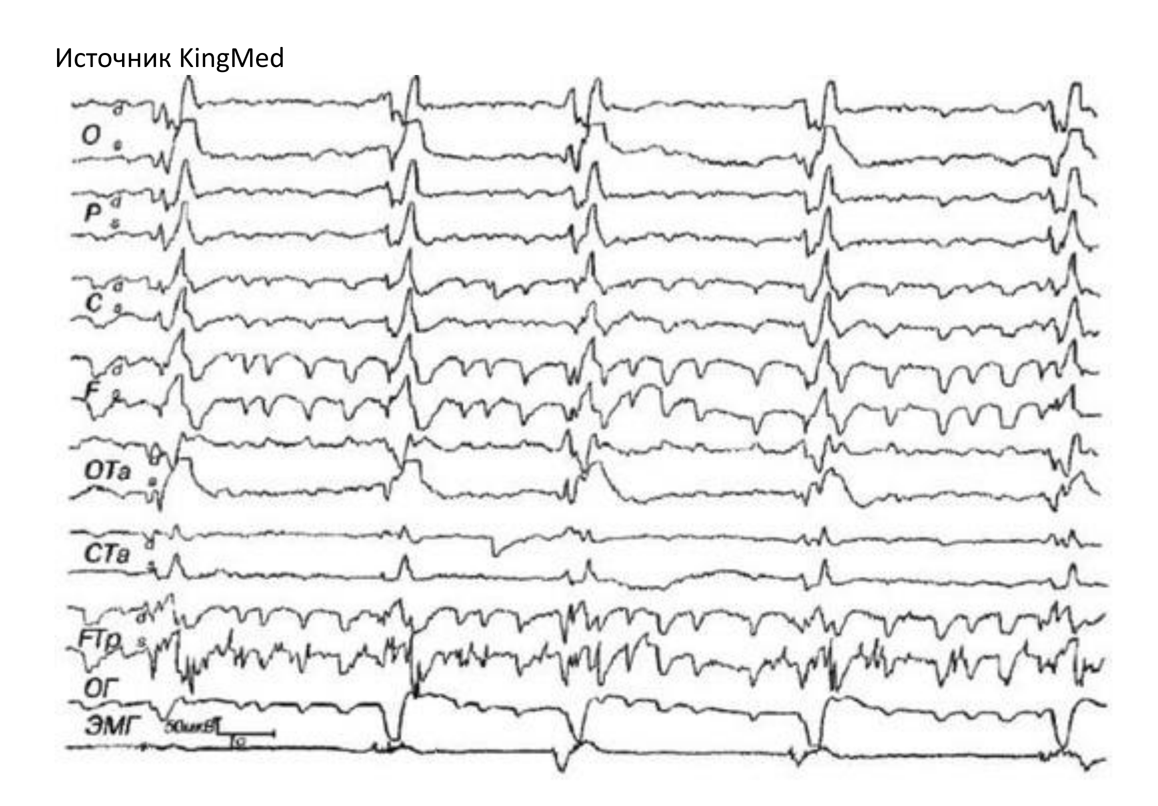


Рис. 2.91. Подострый склерозирующий панэнцефалит Ван-Богарта. Периодические комплексы (комплексы Радемекера), комбинирующиеся с миоклоническими подергиваниями, регистрируемыми на электромиограмме, и движениями глаз, регистрируемыми на электроокулограмме. В отведении F - регулярные артефакты движения глаз

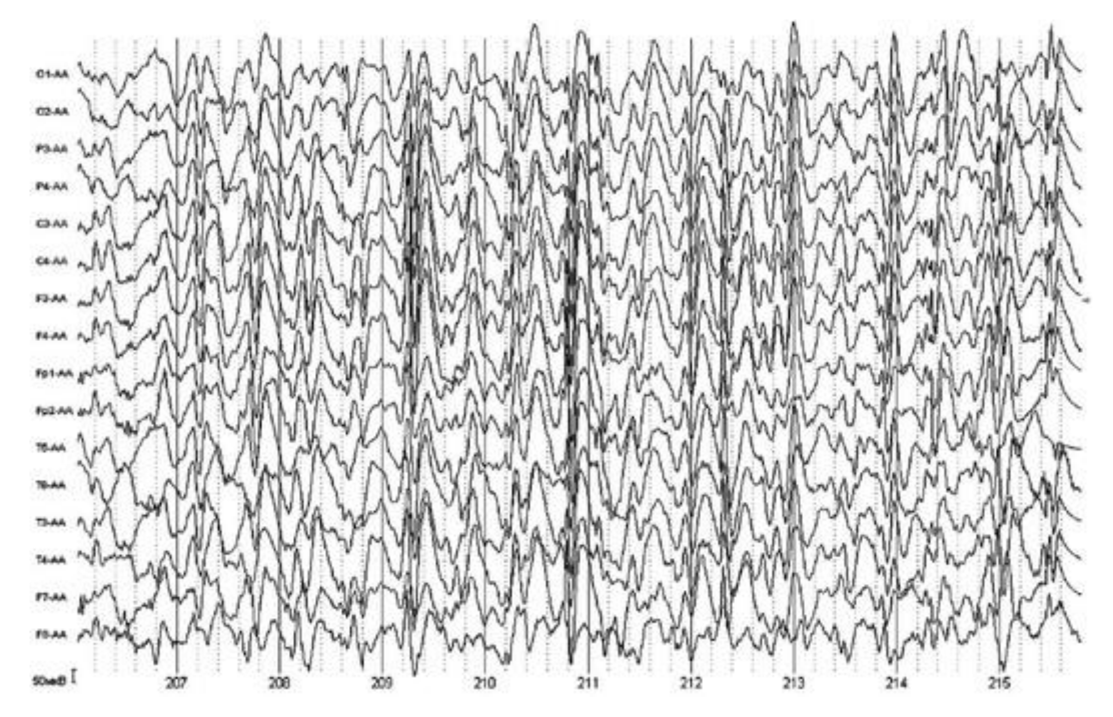


Рис. 2.90. Электроэнцефалограмма больного, 3 лет, с синдромом Уэста. Гипсаритмия: генерализованная медленная активность, острые волны, спайки и комплексы спайк-медленная волна амплитудой до 700 мкВ

У большинства (85-90%) здоровых взрослых при закрытых глазах в покое на ЭЭГ регистрируется доминирующий α-ритм с максимальной амплитудой в затылочных отделах (см. рис. 2.77).

У 10-15% здоровых обследуемых амплитуда колебаний на ЭЭГ не превышает 25 мкВ, во всех отведениях регистрируется высокочастотная низкоамплитудная активность. Такие ЭЭГ называют низкоамплитудными. Низкоамплитудные ЭЭГ указывают на преобладание в мозге десинхронизирующих влияний и являются вариантом нормы (см. рис. 2.83), группы α-ритма в таких случаях проявляются сразу при закрывании глаз.

У части здоровых обследуемых вместо α-ритма регистрируют активность 14-18 Гц амплитудой около 50 мкВ в затылочных отделах, причем, подобно нормальному α-ритму, амплитуда снижается по направлению кпереди. Такая активность называется «быстрый α-вариант», β-вариант α-ритма.

Очень редко (0,2% случаев) на ЭЭГ при закрытых глазах в затылочных отделах регистрируются регулярные, близкие к синусоидальным, медленные волны частотой 2,5-6 Гц и амплитудой 50-80 мкВ. Этот ритм имеет все остальные топографические и физиологические характеристики α-ритма и называется «медленный α-вариант» или θ-вариант α-ритма. Не будучи связан с какой-либо органической патологией, он рассматривается как пограничный между нормой и патологией и может указывать на дисфункцию диэнцефальных неспецифических систем мозга.

2.5.1.6. ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ В ЦИКЛЕ БОДРСТВОВАНИЕ-СОН

• Активное бодрствование (при умственной нагрузке, визуальном слежении, обучении и других ситуациях, требующих повышенной психической активности) характеризуется десинхронизацией нейрональной активности, на ЭЭГ преобладает низкоамплитудная высокочастотная активность.

• Расслабленное бодрствование - состояние обследуемого, покоящегося в удобном кресле или на постели с расслабленной мускулатурой и закрытыми глазами, не занятого какой-либо специальной физической либо психической активностью. У большинства здоровых взрослых в этом состоянии на ЭЭГ регистрируется регулярный α-ритм.
• Первая стадия сна эквивалентна дремоте. На ЭЭГ наблюдают исчезновение α-ритма, появление одиночных и групповых низкоамплитудных θ- и δ-колебаний и низкоамплитудной высокочастотной активности. Внешние стимулы вызывают вспышки α-ритма. Продолжительность стадии 1-7 мин.

• К концу этой стадии появляются медленные колебания амплитудой ≤75 мкВ. В это же время могут появиться «вертексные острые переходные потенциалы» в виде одиночных или групповых монофазных поверхностно негативных острых волн с

максимумом в области макушки, амплитудой обычно не более 200 мкВ; их считают нормальным физиологическим феноменом.

Первая стадия характеризуется также медленными движениями глаз.

• Вторая стадия сна характеризуется появлением сонных веретен и K-комплексов. Сонные веретена - вспышки активности частотой 11-15 Гц, преобладающие в центральных отведениях. Продолжительность веретен - 0,5-3 с, амплитуда приблизительно 50 мкВ. Они связаны со срединными подкорковыми механизмами. K-комплекс - вспышка активности, типично состоящей из двухфазной высокоамплитудной волны с начальной негативной фазой, сопровождаемой иногда веретеном. Амплитуда его максимальна в области макушки, продолжительность не менее 0,5 с. K-комплексы возникают спонтанно или в ответ на сенсорные стимулы. В этой стадии эпизодически наблюдаются также вспышки полифазных высокоамплитудных медленных волн. Медленные движения глаз отсутствуют.

• Третья стадия сна: веретена постепенно исчезают и появляются θ- и δ-волны амплитудой более 75 мкВ в количестве от 20 до 50% времени эпохи анализа.

• В этой стадии часто трудно дифференцировать K-комплексы от δ-волн. Сонные веретена могут полностью исчезнуть.

• Четвертая стадия сна характеризуется волнами частотой <2 Гц и более 75 мкВ, занимающих более 50% времени эпохи анализа.
• Во время сна у человека эпизодически возникают периоды десинхронизации на ЭЭГ - так называемый сон с быстрыми движениями глаз. В течение этих периодов регистрируется полиморфная активность с преобладанием высоких частот. Этим периодам на ЭЭГ соответствует переживание сновидения, падение мышечного тонуса с появлением быстрых движений глазных яблок и иногда быстрых движений конечностей. Возникновение этой стадии сна связано с работой регуляторного механизма на уровне моста мозга, ее нарушения свидетельствуют о дисфункции данных отделов мозга, что имеет важное диагностическое значение.

2.5.1.7. ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ

ЭЭГ недоношенного ребенка в возрасте до 24-27 нед гестации представлена вспышками медленной δ- и θ-активности, эпизодически комбинирующимися с острыми волнами, продолжительностью 2-20 с, на фоне низкоамплитудной (до 20-25 мкВ) активности.

У детей 28-32 нед гестации δ- и θ-активность амплитудой до 100-150 мкВ становится более регулярной, хотя также может включать вспышки более высокоамплитудной θ-активности, перемежающиеся периодами уплощения.

У детей старше 32 нед гестации на ЭЭГ начинают прослеживаться функциональные состояния. В спокойном сне наблюдают интермиттирующую высокоамплитудную (до 200 мкВ и выше) δ-активность, сочетающуюся с θ-колебаниями и острыми волнами и перемежающуюся периодами относительно низкоамплитудной активности.

У доношенного новорожденного на ЭЭГ четко определяются различия между бодрствованием с открытыми глазами (нерегулярная активность частотой 4-5 Гц и амплитудой 50 мкВ), активным сном (постоянная низкоамплитудная активность 4-7 Гц с наложением более быстрых низкоамплитудных колебаний) и спокойным сном, характеризующимся вспышками высокоамплитудной δ-активности в комбинации с веретенами более быстрых высокоамплитудных волн, перемежающихся низкоамплитудными периодами.
У здоровых недоношенных детей и доношенных новорожденных в течение первого месяца жизни наблюдают альтернирующую активность во время спокойного сна. На ЭЭГ новорожденных присутствуют физиологические острые потенциалы, характеризующиеся мультифокальностью, спорадичностью появления, нерегулярностью следования. Амплитуда их обычно не превышает 100-110 мкВ, частота возникновения в среднем составляет 5 в час, основное их количество приурочено к спокойному сну. Нормальными также считают относительно регулярно возникающие острые потенциалы в лобных отведениях, не превышающие по амплитуде 150 мкВ. Нормальная ЭЭГ зрелого новорожденного характеризуется наличием ответа в виде уплощения ЭЭГ на внешние стимулы.

В течение первого месяца жизни зрелого ребенка исчезает альтернирующая ЭЭГ спокойного сна, на втором месяце появляются веретена сна, организованная доминирующая активность в затылочных отведениях, достигающая частоты 4-7 Гц в возрасте 3 мес.

В течение 4-6-го месяцев жизни количество θ-волн на ЭЭГ постепенно увеличивается, а δ-волн - уменьшается, так что к концу 6-го месяца на ЭЭГ доминирует ритм частотой 5-7 Гц. С 7-го по 12-й месяц жизни формируется α-ритм с постепенным уменьшением количества δ- и θ-волн. К 12 мес доминируют колебания, которые можно охарактеризовать как медленный α-ритм (7-8,5 Гц). С 1 года до 7-8 лет продолжается процесс постепенного вытеснения медленных ритмов более быстрыми колебаниями (α- и β-диапазона) (табл. 2.6). После 8 лет на ЭЭГ доминирует α-ритм. Окончательное формирование ЭЭГ происходит к 16-18 годам.

Таблица 2.6. Граничные значения частоты доминирующего ритма у детей

Возраст, лет	**Частота, Гц**
1	>5
3	>6
5	>7
8	>8

На ЭЭГ здоровых детей могут присутствовать избыточные диффузные медленные волны, вспышки ритмичных медленных колебаний, разряды эпилеп-тиформной активности, так что с точки зрения традиционной оценки возрастной нормы даже у заведомо здоровых лиц в возрасте до 21 года к «нормальным» могут быть отнесены только 70-80% ЭЭГ. Частота некоторых вариантов активности в детском и юношеском возрасте приведена в табл. 2.7.

С 3-4 и до 12 лет нарастает (с 3 до 16%) доля ЭЭГ с избыточными медленными волнами, а затем этот показатель достаточно быстро снижается.

Реакция на гипервентиляцию в форме появления высокоамплитудных медленных волн в возрасте 9-11 лет более выражена, чем в младшей группе. Не исключено, однако, что это связано с менее четким выполнением пробы детьми младшего возраста.

Таблица 2.7. Представленность некоторых вариантов электроэнцефалограммы в здоровой популяции в зависимости от возраста

Вид активности	1-15 лет	16-21 год
Медленная диффузная активность амплитудой более 50 мкВ, регистрируемая более 30% времени записи, %	14	5
Медленная ритмическая активность в задних отведениях, %	25	0,5
Эпилептиформная активность, вспышки ритмичных медленных волн, %	15	5
«Нормальные» варианты ЭЭГ, %	68	77

Уже упомянутая относительная стабильность характеристик ЭЭГ взрослого человека сохраняется приблизительно до 50 лет. С этого периода наблюдается перестройка спектра ЭЭГ, выражающаяся в уменьшении амплитуды и относительного количества α-ритма и нарастании количества β- и θ-волн. Доминирующая частота после 60-70 лет имеет тенденцию к снижению. В этом возрасте у практически здоровых лиц также появляются видимые при визуальном анализе θ- и δ-волны.

2.5.1.8. КОМПЬЮТЕРНЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ

Основные методы компьютерного анализа ЭЭГ, применяемые в клинической практике, включают спектральный анализ по алгоритму быстрого преобразования Фурье, картирование мгновенной амплитуды, спайков и определение трехмерной локализации эквивалентного диполя в пространстве мозга.

Наиболее часто используют спектральный анализ. Этот метод позволяет определить абсолютную мощность, выражаемую в мкВ^2 для каждой частоты. Диаграмма спектра мощности за заданную эпоху представляет двухмерное изображение, на котором по оси абсцисс отложены частоты ЭЭГ, а по оси ординат - мощности на соответствующих частотах. Представленные в виде следующих один за другим спектров данные спектральной мощности ЭЭГ дают псевдотрехмерный график, где направление по воображаемой оси вглубь рисунка представляет временную динамику изменений в

ЭЭГ. Такие изображения удобны в отслеживании изменений ЭЭГ при нарушениях сознания или воздействии во времени каких-либо факторов (рис. 2.92).

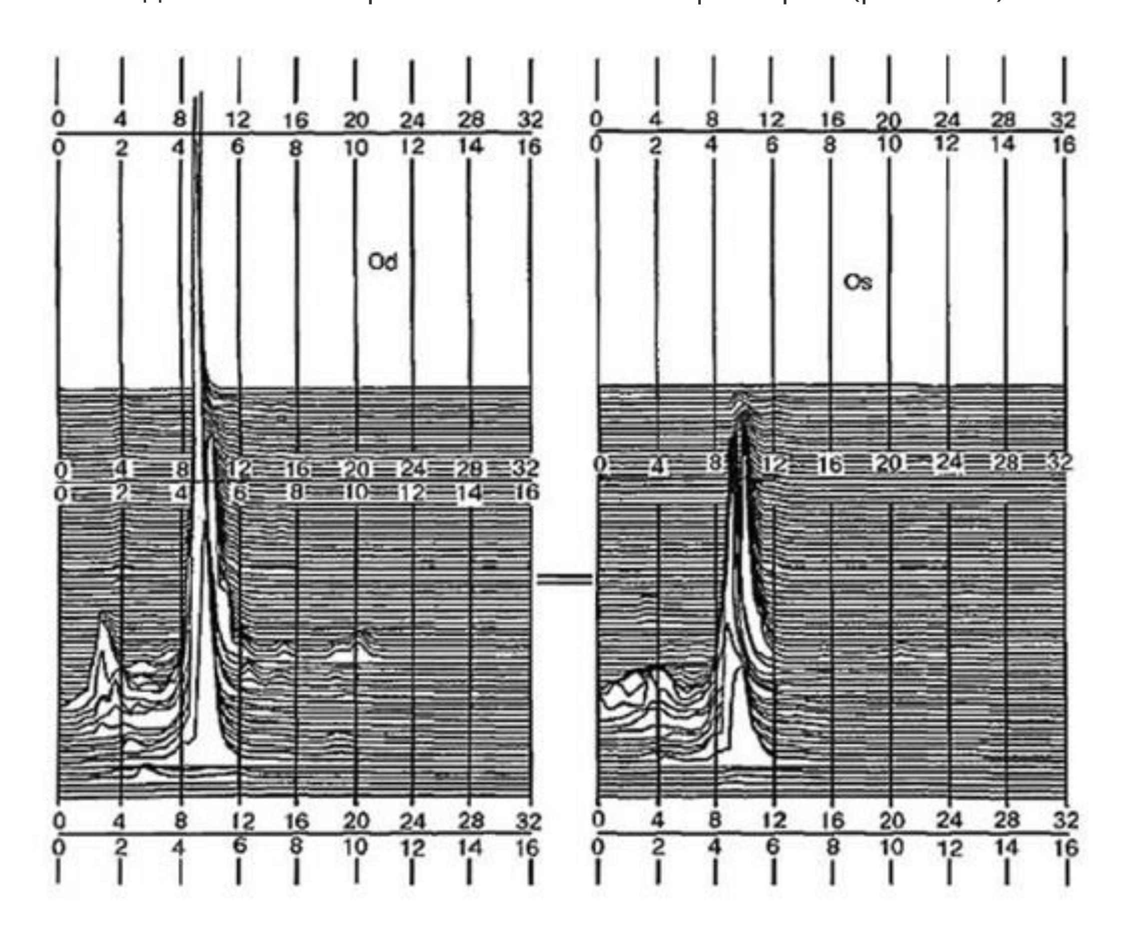


Рис. 2.92. Псевдотрехмерный график спектра мощности электроэнцефалограммы в диапазоне 0-32 Гц здорового подростка 14 лет. По оси абсцисс - частота (Гц), ординат - мощность (мкВ^2); воображаемая ось от зрителя в глубину графика - время. Каждая кривая отражает спектр мощности за 30 с. Начало исследования - вторая кривая снизу, конец - верхняя кривая; 5 нижних кривых - глаза открыты, причем первые 2 кривые (1-я минута записи) - счет элементов орнамента перед глазами испытуемого. Видно, что по прекращении счета появилась небольшая синхронизация на частотах 5,5 и 10,5 Гц. Резкое возрастание мощности на частоте 9 Гц (α-ритм) при закрывании глаз (кривые 6-11 снизу). Кривые 12-20 снизу - 3 мин гипервентиляции. Видно нарастание мощности в диапазоне 0,5-6 Гц и расширение пика за счет частоты 8,5 Гц. Кривые 21-25 - глаза закрыты, далее глаза открыты; последняя минута записи - счет элементов орнамента. Видно исчезновение низкочастотных составляющих по окончании гипервентиляции и исчезновение пика при открывании глаз. По эстетическим соображениям из-за «зашкаливания» пика чувствительность резко снижена, что делает кривые спектров при открывании глаз и счете близкими к нулю

Кодируя цветом распределение мощностей или средних амплитуд по основным диапазонам на условном изображении головы или мозга, получают наглядное изображение их топической представленности (рис. 2.93). Следует подчеркнуть, что

метод картирования не дает новой информации, а только представляет ее в другом, более наглядном виде.

Следует иметь в виду, что компьютерные карты ЭЭГ отображают распределения электрических полей на абстрагированных моделях головы и поэтому не могут восприниматься как непосредственные изображения, подобные МРТ. Необходима их интеллектуальная интерпретация специалистом по ЭЭГ в контексте клинической картины и данных анализа «сырой» ЭЭГ. Поэтому прилагаемые иногда к заключению по ЭЭГ компьютерные топографические карты являются для невролога бесполезными, а иногда и опасными при его собственных попытках их прямого истолкования. Согласно рекомендациям Международной федерации обществ ЭЭГ и клинической нейрофизиологии, вся необходимая диагностическая информация, полученная главным образом на основе прямого анализа «сырой» ЭЭГ, должна быть изложена специалистом по ЭЭГ на понятном для клинициста языке в текстовом заключении. Недопустимо предоставление в качестве клинико-электроэнцефалографического заключения текстов, которые формулируются автоматически компьютерными программами некоторых электроэнцефалографов.

Для получения не только иллюстративного материала, но и дополнительной специфической диагностической или прогностической информации необходимо использование более сложных алгоритмов исследования и компьютерной обработки ЭЭГ, статистических методов оценки данных с набором соответствующих групп контроля, разрабатываемых для решения узкоспециализированных задач, изложение которых выходит за рамки стандартного использования ЭЭГ в неврологической клинике (Engel J., 2001; Зенков Л.Р., 2004).

Рис. 2.93. Электроэнцефалограмма больной Н., 8 лет, с приобретенным эпилептическим лобно-долевым синдромом. Электроэнцефалограмма представлена при скорости развертки 60 мм/с с целью оптимального выявления формы высокочастотных потенциалов. На фоне регулярного α-ритма 8 Гц в фронтополярных отведениях прослеживаются стереотипные периодические билатеральные эпилептиформные разряды в виде веретен из 4-5 спайков с последующей медленной волной амплитудой 350-400 мкВ, следующие непрерывно с регулярной частотой 0,55 Гц. Справа: картирование этой активности демонстрирует билатеральное распространение по полюсам лобных долей

Определение трехмерной локализации эквивалентного диполя заключается в том, что с помощью математического моделирования изображается расположение виртуального источника потенциала, который предположительно мог бы создать распределение электрических полей на поверхности мозга, соответствующее наблюдаемому, если предположить, что они генерируются не нейронами коры по всему мозгу, а являются результатом пассивного распространения электрического поля от единичных источников. В некоторых частных случаях эти вычисляемые «эквивалентные источники» совпадают с реальными, что позволяет при соблюдении определенных физических и клинических условий использовать этот метод для уточнения локализации эпилептогенных фокусов при эпилепсии (рис. 2.94).

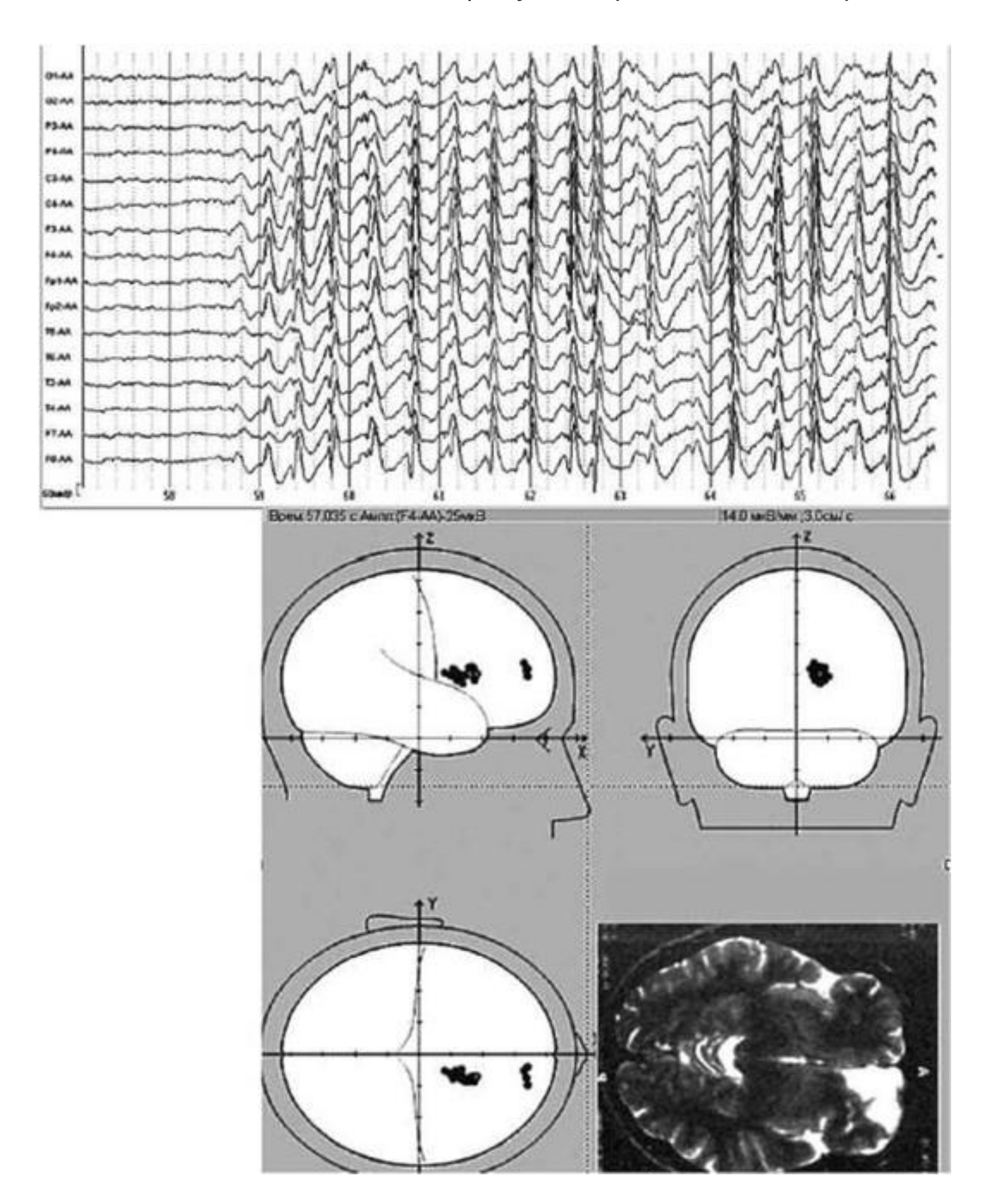


Рис. 2.94. Электроэнцефалограмма пациента с симптоматической лобной эпилепсией. Генерализованные разряды билатерально-синхронных комплексов острая-медленная волна частотой 2 Гц и амплитудой до 350 мкВ с четким амплитудным преобладанием в правой лобной области. Трехмерная локализация начальных спайков

эпилептиформных разрядов демонстрирует плотную серию из двух подмножеств мобильных источников, начинающихся в полюсе орбито-фронтальной коры справа и распространяющихся кзади вдоль контура кисты в направлении ростральных отделов переднего продольного пучка переднего мозга. В правом нижнем углу: компьютерная томограмма визуализирует кисту в орбито-фронтальной области правого полушария

2.5.1.9. ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Неврологические заболевания можно условно разделить на две группы. Первые связаны по преимуществу со структурными мозговыми нарушениями. К ним относятся сосудистые, воспалительные, аутоиммунные, дегенеративные, травматические поражения. В их диагностике решающая роль принадлежит нейровизуализации, и значение ЭЭГ здесь ограничено в основном тем, когда она дает информацию о симптоматической эпилепсии.

Ко второй группе относятся заболевания, при которых симптоматика обусловлена в основном нейро-динамическими факторами. В отношении этих расстройств ЭЭГ обладает разной степенью чувствительности, от чего зависит целесообразность ее применения. Наиболее распространенной из этой группы расстройств (и самым распространенным заболеванием мозга) является эпилепсия, представляющая собой в настоящее время главное поле клинического применения ЭЭГ.

Общие закономерности

Задачи ЭЭГ в неврологической практике следующие: (1) констатация поражения мозга, (2) определение характера и локализации патологических изменений, (3) оценка динамики состояния. Явная патологическая активность на ЭЭГ является достоверным свидетельством патологического функционирования мозга. Патологические колебания связаны с текущим патологическим процессом. При резидуаль-ных расстройствах изменения в ЭЭГ могут отсутствовать, несмотря на значительный клинический дефицит. Одним из основных аспектов диагностического использования ЭЭГ является определение локализации патологического процесса.
• Диффузное поражение мозга, вызываемое воспалительным заболеванием, дисциркуляторны-ми, метаболическими, токсическими нарушениями, приводит соответственно к диффузным изменениям ЭЭГ. Они проявляются полиритмией, дезорганизацией и диффузной патологической активностью. Полиритмия - отсутствие регулярного доминирующего ритма и преобладание полиморфной активности. Дезорганизация ЭЭГ - исчезновение характерного градиента амплитуд нормальных ритмов, нарушение симметричности. Диффузная патологическая активность представлена θ-, δ-, эпилептиформной активностью. Картина полиритмии обусловлена случайной комбинацией разных видов нормальной и патологической активности. Основным признаком диффузных изменений, в отличие от фокальных, является

отсутствие постоянной локальности и стабильной асимметрии активности в ЭЭГ (рис. 2.95).

• Поражение или дисфункция срединных структур большого мозга, вовлекающая неспецифические восходящие проекции, проявляется билатерально-синхронными вспышками медленных волн или эпилептиформной активности, при этом вероятность появления и выраженность медленной патологической билатерально-синхронной активности тем больше, чем выше по невраль-ной оси располагается поражение. Так, даже при грубом поражении бульбопонтинных структур ЭЭГ в большинстве случаев остается в пределах нормы.

• В части случаев из-за поражения на этом уровне неспецифической синхронизующей ретикулярной формации возникает десинхронизация и соответственно низкоамплитудная ЭЭГ. Поскольку такие ЭЭГ наблюдаются у 5-15% здоровых взрослых, их следует рассматривать как условно патологические.

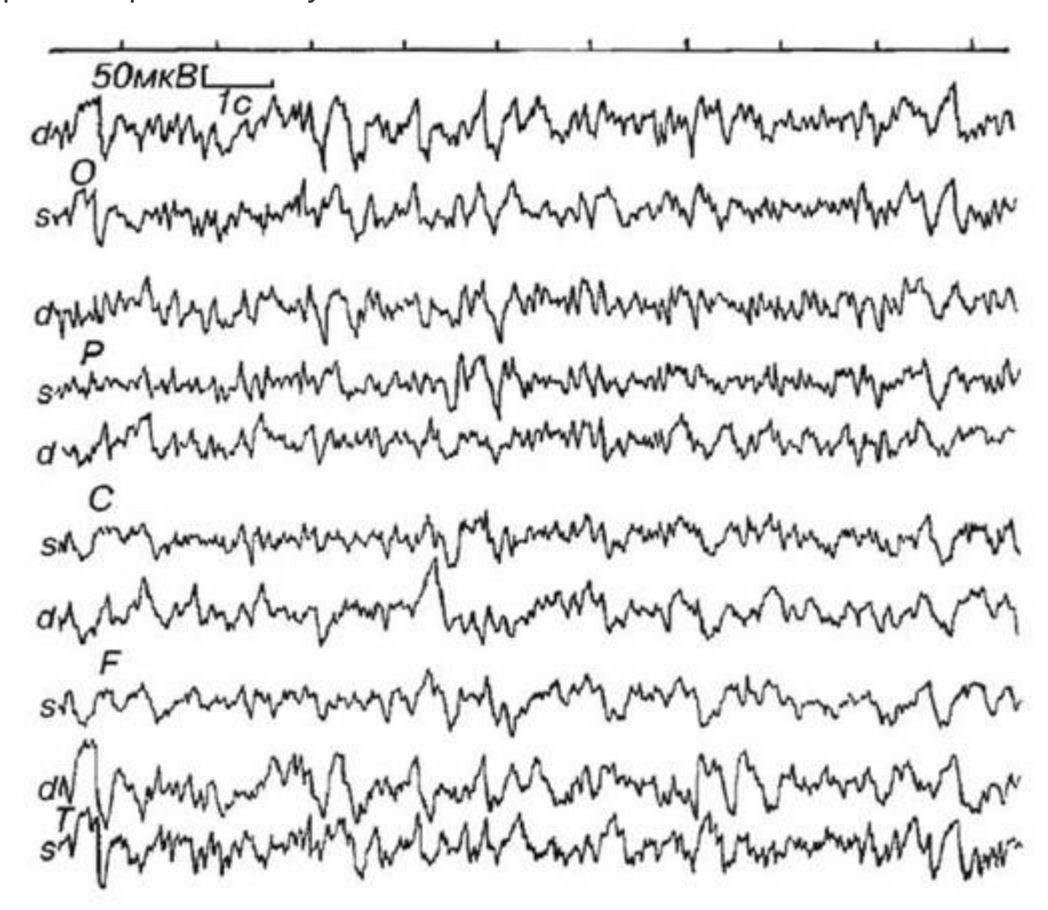


Рис. 2.95. Электроэнцефалограмма больного, 43 года, с последствиями менингоэнцефалита. Диффузные изменения на электроэнцефалограмме: диффузные δ-, θ-волны и острые колебания

Только у небольшого количества больных с поражениями на нижнестволовом уровне наблюдают вспышки билатерально-синхронных высокоамплитудных α- или медленных волн. При поражении на мезенцефальном и диэнцефальном уровне, а также более высоко лежащих срединных структур большого мозга: поясной извилины,

мозолистого тела, орбитальной коры - на ЭЭГ наблюдают билатерально-синхронные высокоамплитудные θ- и δ-волны (рис. 2.96).

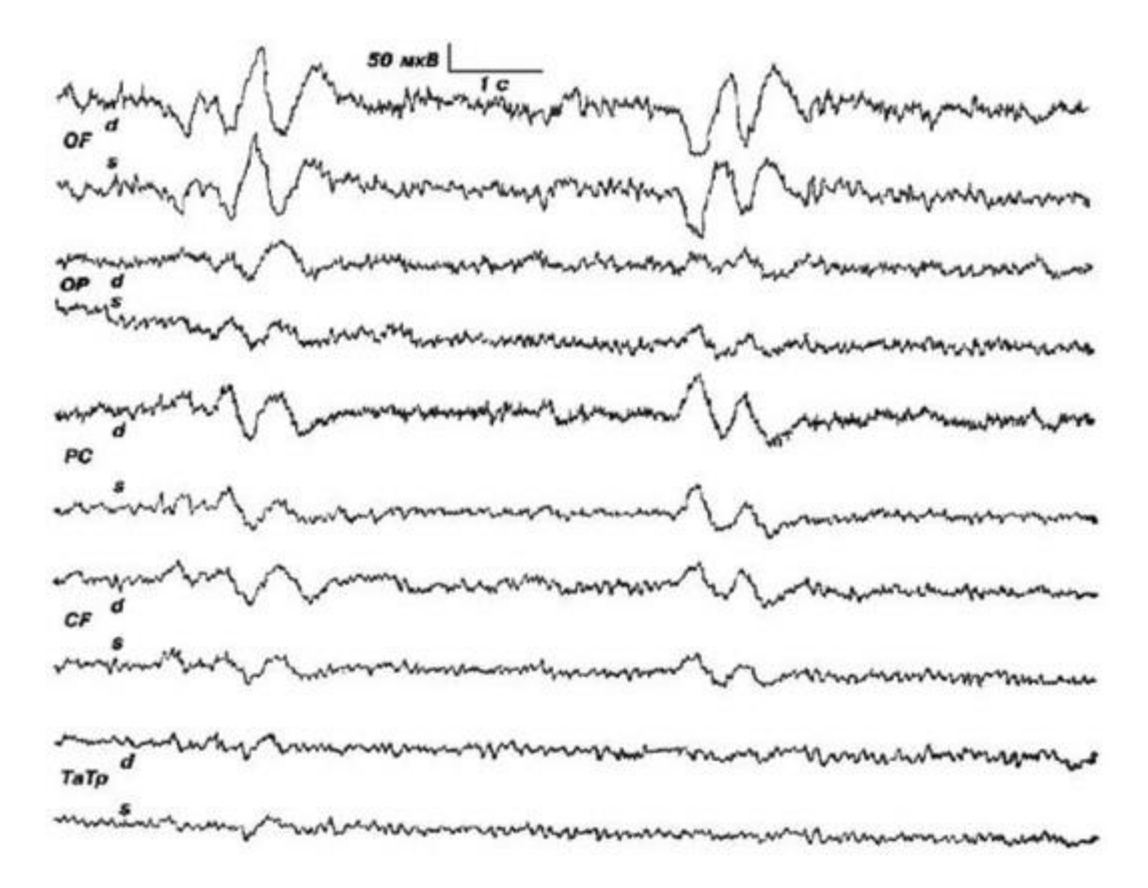


Рис. 2.96. Электроэнцефалограмма больного, 38 лет, с менин-гиомой серповидного отростка в прецентральных-заднелобных отделах. Билатерально-синхронные вспышки d-волн, преобладающие в центрально-лобных отведениях, на фоне нормальной электрической активности

• При латерализованных поражениях в глубине полушария за счет широкой проекции глубинных структур на обширные области мозга наблюдается соответственно широко распространенная по полушарию патологическая θ- и δ-активность. Из-за непосредственного влияния медиального патологического процесса на срединные структуры и вовлечения симметричных структур здорового полушария появляются и билатерально-синхронные медленные колебания, преобладающие по амплитуде на стороне поражения (рис. 2.97).

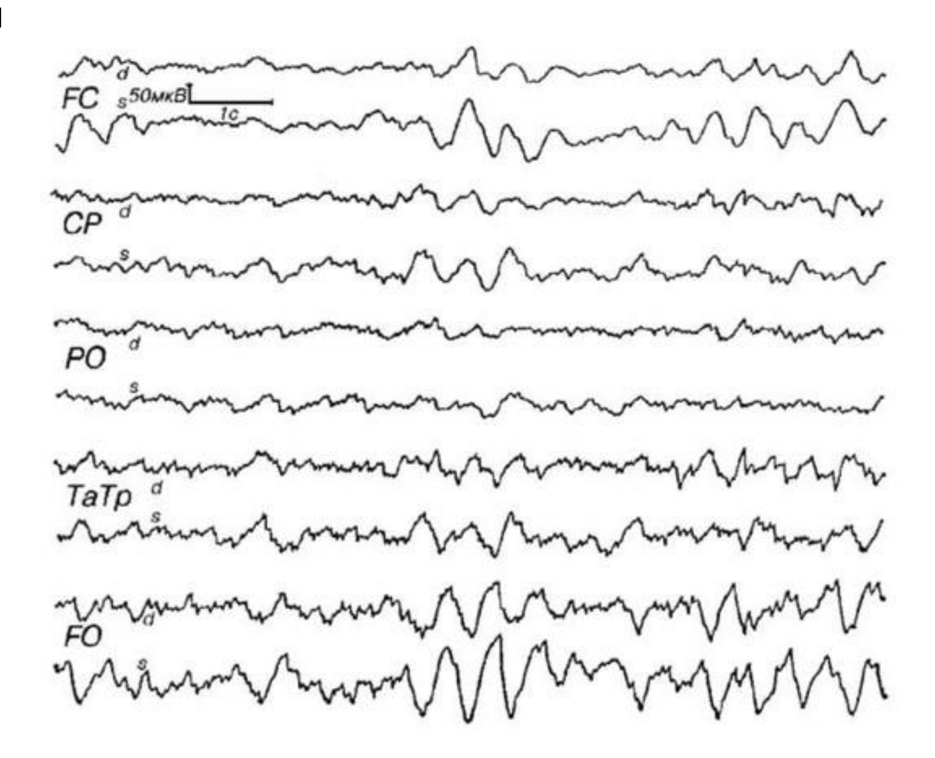


Рис. 2.97. Электроэнцефалограмма при глиоме медиобазальных отделов левой лобной доли. Билатерально-синхронные регулярные высокоамплитудные вспышки d-волн 1,5-2 Гц, преобладающие по амплитуде слева и в передних отделах

• Поверхностное расположение поражения вызывает локальное изменение электрической активности, ограниченное зоной нейронов, непосредственно прилегающих к фокусу деструкции. Изменения проявляются медленной активностью, выраженность которой зависит от тяжести поражения. Эпилептическое возбуждение проявляется локальной эпилептиформной активностью (рис. 2.98).

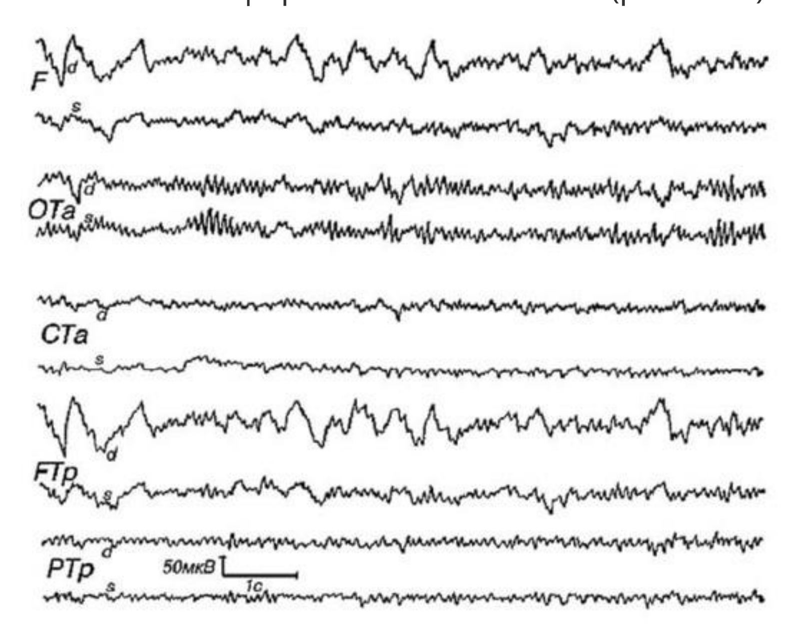


Рис. 2.98. Электроэнцефалограмма больного с конвекситаль-ной, прорастающей кору астроцитомой правой лобной доли. Четко ограниченный очаг δ-волн в правой лобной области (отведения F и FTp)

Нарушения электроэнцефалограммы при неэпилептических заболеваниях

Опухоли полушарий мозга. Вызывают появление на ЭЭГ медленных волн. При вовлечении срединных структур к локальным изменениям могут присоединяться билатерально-синхронные нарушения (см. рис. 2.97). Характерно прогрессирующее увеличение выраженности изменений с ростом опухоли. Экстрацеребральные доброкачественные опухоли вызывают менее грубые нарушения. Астроцитомы нередко сопровождаются эпилептическими припадками, и в таких случаях наблюдают эпилептиформ-ную активность соответствующей локализации. При эпилепсии регулярное сочетание эпилептиформной активности с постоянными и нарастающими при повторных исследованиях δ-волнами в области фокуса свидетельствует в пользу неопластической этиологии.

Цереброваскулярные заболевания. Выраженность нарушений ЭЭГ зависит от тяжести повреждения мозга. Когда поражение церебральных сосудов не приводит к тяжелой, клинически проявляющейся ишемии мозга, изменения на ЭЭГ могут отсутствовать или носят пограничный с нормой характер. При дисциркулятор-ных расстройствах в вертебробазилярном русле могут наблюдаться десинхронизация и уплощение ЭЭГ.

При ишемических инсультах в острой стадии изменения проявляются θ- и δ-волнами. При каротидном стенозе патологические ЭЭГ встречаются менее чем у 50% больных, при тромбозе сонной артерии - у 70%, а при тромбозе средней мозговой артерии - у 95% больных. Стойкость и выраженность патологических изменений на ЭЭГ зависят от возможностей коллатерального кровообращения и тяжести поражения мозга. После острого периода на ЭЭГ наблюдается уменьшение выраженности патологических изменений. В ряде случаев в отдаленном периоде перенесенного инсульта ЭЭГ нормализуется даже при сохранении клинического дефицита. При геморрагических инсультах изменения на ЭЭГ значительно более грубые, стойкие и распространенные, что соответствует и более тяжелой клинической картине.

Черепно-мозговая травма. Изменения на ЭЭГ зависят от тяжести и наличия локальных и общих изменений. При сотрясении мозга в период утраты сознания наблюдают генерализованные медленные волны. В ближайшем периоде могут появляться негрубые диффузные θ-волны амплитудой до 50-60 мкВ. При ушибе мозга, его размозжении в области поражения наблюдаются δ-волны высокой амплитуды. При обширном конвексиальном поражении можно обнаружить зону отсутствия электрической активности. При субдуральной гематоме на ее стороне наблюдают медленные волны, которые могут иметь относительно низкую амплитуду. Иногда развитие гематомы сопровождается снижением амплитуды нормальных ритмов в соответствующей области из-за «экранирующего» действия крови.

В благоприятных случаях в отдаленном периоде после травмы ЭЭГ нормализуется. Прогностическим критерием развития посттравматической эпилепсии является появление эпилептиформной активности. В части случаев в отдаленном периоде после травмы развивается диффузное уплощение ЭЭГ, свидетельствующее о неполноценности активирующих неспецифических систем мозга.

Воспалительные, аутоиммунные, прионовые заболевания мозга. При менингитах в острой фазе наблюдают грубые изменения в виде диффузных высокоамплитудных δ- и θ-волн, фокусов эпилепти-формной активности с периодическими вспышками билатерально-синхронных патологических колебаний, свидетельствующих о вовлечении в процесс срединных отделов мозга. Стойкие локальные патологические фокусы могут свидетельствовать о менингоэн-цефалите или абсцессе мозга.

При панэнцефалитах характерны периодические комплексы в виде стереотипных генерализованных высокоамплитудных (до 1000 мкВ) разрядов θ- и δ-волн, обычно комбинирующихся с короткими веретенами колебаний в α- или β-ритме, а также с острыми волнами либо спайками. Они возникают по мере прогрессирования заболевания с появления одиночных комплексов, которые вскоре приобретают периодический характер, увеличиваясь по длительности и амплитуде. Частота их появления постепенно возрастает, пока они не сливаются в непрерывную активность (см. рис. 2.91).

При герпесном энцефалите комплексы наблюдают в 60-65% случаев, преимущественно при тяжелых формах заболевания с неблагоприятным прогнозом. Приблизительно в двух третях случаев периодические комплексы фокальны, чего не бывает при панэнцефа-лите Ван-Богарта.

При болезни Крейтцфельда-Якоба обычно через 12 мес от начала болезни появляется непрерывная регулярная ритмическая последовательность комплексов типа острая-медленная волна, следующих с частотой 1,5-2 Гц (рис. 2.99).

Рис. 2.99. Периодические комплексы острая-медленная волна и полифазные волны при болезни Крейтцфельда-Якоба

Дегенеративные и дезонтогенетические заболевания. Данные ЭЭГ в сочетании с клинической картиной могут помочь в дифференциальной диагностике, в наблюдении за динамикой процесса и в выявлении локализации наиболее грубых изменений. Частота изменений ЭЭГ у больных паркинсонизмом варьирует, по разным данным, от 3 до 40%. Наиболее часто наблюдают замедление основного ритма, особенно типичное для акинетических форм.

Для БА типичны медленные волны в лобных отведениях, определяемые как «передняя брадиритмия». Она характеризуется частотой 1-2,5 Гц, амплитудой менее 150 мкВ, полиритмичностью, распространением в основном в лобных и передневисочных отведениях. Важной особенностью «передней брадиритмии» является ее постоянство. У 50% больных с БА и у 40% с мультиинфарктной деменцией ЭЭГ в границах возрастной нормы (Engel J., 2001; Зенков Л.Р., 2004).

Электроэнцефалография при эпилепсии

Методические особенности электроэнцефалографии в эпилептологии

Эпилепсия - заболевание, проявляющееся двумя и более эпилептических приступов (припадков). Эпилептический приступ - короткое, обычно не спровоцированное стереотипное нарушение сознания, поведения, эмоций, моторных или сенсорных функций, которое даже по клиническим проявлениям можно связать с разрядом избыточного количества нейронов в коре мозга. Определение эпилептического приступа через понятие разряда нейронов устанавливает важнейшее значение ЭЭГ в эпилептологии. Уточнение формы эпилепсии (более 50 вариантов) включает

обязательным компонентом описание характерной для данной формы картины ЭЭГ. Ценность ЭЭГ определяется тем, что эпилептические разряды, а следовательно, и эпилептиформную активность, на ЭЭГ наблюдают и вне эпилептического приступа.
Надежными признаками эпилепсии являются разряды эпилептиформной активности и паттерны эпилептического приступа. Кроме того, характерны высокоамплитудные (более 100-150 мкВ) вспышки α-, θ-, и δ-активности, однако сами по себе они не могут считаться доказательством наличия эпилепсии и оцениваются в контексте клинической картины. Помимо диагноза эпилепсии, ЭЭГ играет важную роль в определении формы эпилептического заболевания, от чего зависят прогноз и выбор препарата. ЭЭГ позволяет подобрать дозу препарата по оценке уменьшения эпилептиформной активности и предсказать побочные эффекты по появлению дополнительной патологической активности.

Для выявления эпилептиформной активности на ЭЭГ используют световую ритмическую стимуляцию (в основном при фотогенных приступах), гипервентиляцию или другие воздействия, исходя из сведений о провоцирующих приступы факторах. Долгосрочная регистрация, особенно во время сна, способствует выявлению эпилептиформных разрядов и паттернов эпилептического приступа. Провокации эпилепти-формных разрядов на ЭЭГ или самого приступа способствует депривация сна. Эпилептиформная активность подтверждает диагноз эпилепсии, однако возможна и при других состояниях, в то же время у части больных эпилепсией зарегистрировать ее не удается.

Долгосрочная регистрация электроэнцефалограммы и ЭЭГ-видеомониторинг

Как и эпилептические приступы, эпилептиформ-ная активность на ЭЭГ регистрируется непостоянно. При некоторых формах эпилептических расстройств она наблюдается только во время сна, иногда провоцируется определенными жизненными ситуациями или формами активности пациента. Следовательно, надежность диагностики эпилепсии прямо зависит от возможности длительной регистрации ЭЭГ в условиях достаточно свободного поведения обследуемого. Для этой цели разработаны специальные портативные системы долгосрочной (12-24 ч и более) записи ЭЭГ в условиях, приближенных к обычной жизнедеятельности. Регистрирующая система состоит из эластичной шапочки с вмонтированными в нее электродами специальной конструкции, позволяющими долговременно получать качественное отведение ЭЭГ. Отводимая электрическая активность мозга усиливается, оцифровывается и регистрируется на флеш-картах рекордером размером с портсигар, помещающимся в удобной сумке на пациенте. Пациент может выполнять обычные домашние действия. По завершении записи информация с флеш-карты в лаборатории переводится в компьютерную систему регистрации, просмотра, анализа, хранения и распечатки электроэнцефалографических данных и обрабатывается, как обычная ЭЭГ. Наиболее

надежную информацию дает ЭЭГ-видеомониторинг - одновременная регистрация ЭЭГ и видеозаписи пациента во время приступа. Использование этих методов требуется при диагностике эпилепсии, когда рутинная ЭЭГ не выявляет эпилептиформной активности, а также при определении формы эпилепсии и типа эпилептического припадка, для дифференциальной диагностики эпилептических и неэпилептических приступов, уточнения целей операции при хирургическом лечении, диагноза эпилептических непароксизмальных расстройств, связанных с эпилептиформной активностью во сне, контроля правильности выбора и дозы препарата, побочных эффектов терапии, надежности ремиссии.

Характеристики электроэнцефалограммы при наиболее распространенных формах эпилепсии и эпилептических синдромов

• Доброкачественная эпилепсия детского возраста с центротемпоральными спайками (доброкачественная роландическая эпилепсия).

◊ Вне приступа: фокальные спайки, острые волны и/или комплексы спайк-медленная волна в одном полушарии (40-50%) либо в двух с односторонним преобладанием в центральных и средневисочных отведениях, формирующие противофазы над роландической и височной областью (рис. 2.100). Иногда эпи-лептиформная активность во время бодрствования отсутствует, но появляется во время сна.

◊ Во время приступа: фокальный эпилептический разряд в центральных и средневисоч-ных отведениях в виде высокоамплитудных спайков и острых волн, комбинирующихся с медленными волнами, с возможным распространением за пределы начальной локализации.

• Доброкачественная затылочная эпилепсия детского возраста с ранним началом (форма Панайотопулоса).

Рис. 2.100. Электроэнцефалограмма пациента Ш., 6 лет, с идио-патической детской эпилепсией с центротемпоральными спайками. Видны регулярные комплексы острая-медленная волна амплитудой до 240 мкВ в правой центральной (C4) и перед-невисочной области (T4), формирующие извращение фазы в соответствующих отведениях, свидетельствующее о генерации их диполем в нижних отделах прецентральной извилины на границе с верхней височной

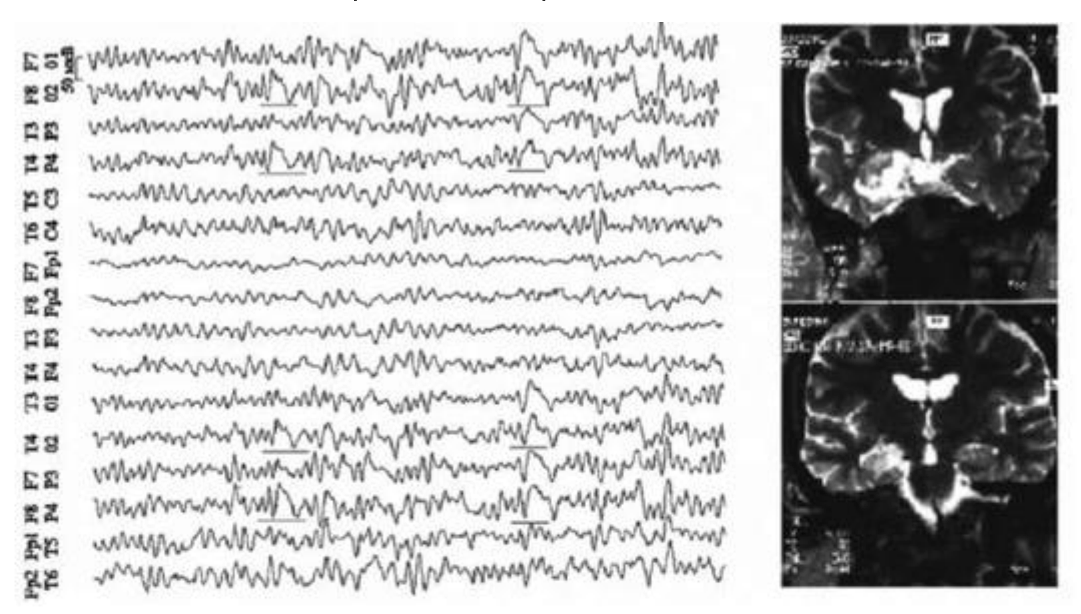


Рис. 2.101. Височно-долевая эпилепсия у больного, 28 лет, с комплексными парциальными приступами. Билатерально-синхронные комплексы острая-медленная волна в передних отделах височной области с амплитудным преобладанием справа (электроды F8 и T4) свидетельствуют о локализации источника патологической

активности в передних медиобазальных отделах правой височной доли. На магнитно-резонансной томограмме справа в медиальных отделах височной области (область гиппокампа) - округлое образование (астроцитома по данным послеоперационного гистологического исследования)
◊ Вне приступа: у 90% пациентов наблюдают в основном мультифокальные высокоили низкоамплитудные комплексы острая-медленная волна, нередко билатерально-синхронные генерализованные разряды. В двух третях случаев наблюдают затылочные спайки, в трети случаев - экстраокципитальные. Комплексы возникают сериями при закрывании глаз. Отмечают блокирование эпилеп-тиформной активности открыванием глаз. Эпилептиформная активность на ЭЭГ и иногда приступы провоцируются фотостимуляцией.

◊ Во время приступа: эпилептический разряд в виде высокоамплитудных спайков и острых волн, комбинирующихся с медленными

волнами, в одном или обоих затылочных и заднетеменных отведениях, обычно с распространением за пределы начальной локализации.

• Идиопатические генерализованные эпилепсии. Паттерны ЭЭГ, характерные для детской и юношеской идиопатических эпилепсий с абсанса-ми, а также для идиопатической юношеской миоклонической эпилепсии, приведены выше (см. рис. 2.88 и 2.89). Характеристики ЭЭГ при первично генерализованной идиопатической эпилепсии с генерализованными тонико-клони-ческими приступами следующие.

◊ Вне приступа: иногда в пределах нормы, но обычно с умеренными или выраженными изменениями с θ-, δ-волнами, вспышками билатерально-синхронных или асимметричных комплексов спайк-медленная волна, спайков, острых волн.

❖ Во время приступа: генерализованный разряд в виде ритмической активности 10 Гц, постепенно нарастающей по амплитуде и уменьшающейся по частоте в клонической фазе, острые волны 8-16 Гц, комплексы спайк-медленная волна и полиспайк-медленная волна, группы высокоамплитудных θ- и δ-волн, нерегулярных, асимметричных, в тонической фазе θ- и δ-активность, завершающаяся иногда периодами отсутствия активности или низкоамплитудной медленной активности.
• Симптоматические фокальные эпилепсии: характерные эпилептиформные фокальные разряды наблюдают менее регулярно, чем при идиопатиче-ских. Даже приступы могут проявляться не типичной эпилептиформной активностью, а вспышками медленных волн или даже десинхронизацией и связанным с приступом уплощением ЭЭГ.

◊ При лимбических (гиппокампальных) височных эпилепсиях в межприступный период изменения могут отсутствовать. Обычно наблюдают фокальные комплексы острая-медленная волна в височных отведениях, иногда билатерально-синхронные с односторонним амплитудным преобладанием (рис. 2.101). Во время приступа -

вспышки высокоамплитудных ритмичных «крутых» медленных волн, или острых волн, или комплексов острая-медленная волна в височных отведениях с распространением на лобные и задние. В начале (иногда во время) припадка может наблюдаться одностороннее уплощение ЭЭГ. При латерально-височных эпи-лепсиях со слуховыми и реже зрительными иллюзиями, галлюцинациями и сноподобны-ми состояниями, нарушениями речи и ориентации эпилептиформная активность на ЭЭГ наблюдается чаще. Разряды локализуются в средне- и задневисочных отведениях.

◊ При бессудорожных височных приступах, протекающих по типу автоматизмов, возможна картина эпилептического разряда в виде ритмичной первичноили вторично-генерализованной высокоамплитудной

θ-активности без острых феноменов и в редких случаях - в виде диффузной десинхрони-зации, проявляющейся полиморфной активностью амплитудой меньше 25 мкВ. ◊ ЭЭГ при лобно-долевых эпилепсиях в меж-приступном периоде в двух третях случаев фокальной патологии не выявляет. При наличии эпилептиформных колебаний они регистрируются в лобных отведениях с одной или с двух сторон, наблюдаются билатерально-синхронные комплексы спайк-медленная волна, часто с латеральным преобладанием в лобных отделах. Во время приступа могут наблюдаться билатерально-синхронные разряды спайк-медленная волна либо высокоамплитудные регулярные θ- или δ-волны, преимущественно в лобных и/или височных отведениях, иногда внезапная диффузная десинхронизация. При орбито-фронтальных фокусах трехмерная локализация выявляет соответственное расположение источников начальных острых волн паттерна эпилептического приступа (см. рис. 2.94). • Эпилептические энцефалопатии. В предложения Комиссии по терминологии и классификации Международной противоэпилептической лиги введена новая диагностическая рубрика, включающая широкий круг тяжелых эпилептических расстройств, - эпилептические энцефалопатии. Это перманентные нарушения функций мозга, обусловленные эпилептическими разрядами, проявляющимися на ЭЭГ как эпилептиформная активность, а клинически - разнообразными продолжительными психическими, поведенческими, нейропсихологическими и неврологическими расстройствами. К ним относят синдром инфантильных спазмов Уэста, синдром Леннокса-Гасто, другие тяжелые «катастрофические» младенческие синдромы, а также широкий круг психических и поведенческих расстройств, часто протекающих без эпилептических приступов (Engel J., 2001; Мухин К.Ю. и соавт., 2004; Зенков Л.Р., 2007). Диагностика эпилептических энцефалопатий возможна только с помощью ЭЭГ, поскольку при отсутствии приступов только она может установить эпилептическую природу заболевания, а при наличии приступов уточнить принадлежность заболевания именно к эпилептической энцефалопатии. Ниже приведены данные об изменениях ЭЭГ при основных формах эпилептических энцефалопатий. ◊ Синдром инфантильных спазмов Уэста.

- Вне приступа: гипсаритмия, то есть непрерывная генерализованная высокоамплитудная медленная активность и острые волны, спайки, комплексы спайк-медленная волна. Могут быть локальные патологические изменения или стойкая асимметрия активности (см. рис. 2.90).

- Во время приступа: молниеносной начальной фазе спазма соответствуют генерализованные спайки и острые волны, тоническим судорогам - генерализованные

спайки, нарастающие по амплитуде к концу приступа (β-активность). Иногда приступ проявляется внезапно возникающей и прекращающейся десинхронизацией (снижением амплитуды) текущей эпилепти-формной высокоамплитудной активности.

◊ Синдром Леннокса-Гасто.

- Вне приступа: непрерывная генерализованная высокоамплитудная медленная и гиперсинхронная активность с острыми волнами, комплексами спайк-медленная волна (200-600 мкВ), фокальные и муль-тифокальные нарушения, соответствующие картине гипсаритмии.

- Во время приступа: генерализованные спайки и острые волны, комплексы спайк-медленная волна. При миоклонико-аста-тических приступах - комплексы спайк-медленная волна. Иногда отмечают десин-хронизацию на фоне высокоамплитудной активности. Во время тонических припадков - генерализованная высокоамплитудная (>50 мкВ) острая β-активность.

◊ Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с паттерном «вспышка-подавление» на ЭЭГ (синдром Отахара).

- Вне приступа: генерализованная активность «вспышка-подавление» - 3-10-се-кундные периоды высокоамплитудной θ-, δ-активности с нерегулярными асимметричными комплексами полиспайк-мед-ленная волна, острая-медленная волна 1-3 Гц, прерываемая периодами низкоамплитудной (<40 мкВ) полиморфной активности, или гипсаритмия - генерализованная δ- и θ-активность со спайками, острыми волнами, комплексами спайк-медленная волна, полиспайк-медленная волна, острая-медленная волна амплитудой более 200 мкВ.
- Во время приступа: увеличение амплитуды и количества спайков, острых волн, комплексов спайк-медленная волна, поли-спайк-медленная волна, острая-медленная волна амплитудой более 300 мкВ или уплощение фоновой записи.

◊ Эпилептические энцефалопатии, проявляющиеся преимущественно поведенческими, психическими и когнитивными нарушениями (КН). К этим формам относятся эпилептическая афазия Ландау-Клеффнера, эпилепсия с постоянными комплексами спайк-медленная волна в медленноволновом сне, лобно-доле-вой эпилептический синдром (см. рис. 2.93), приобретенный эпилептический синдром нарушения развития правого полушария и др. Основная их особенность и один из

главных критериев диагноза - выраженная эпилеп-тиформная активность, соответствующая по типу и локализации характеру нарушенной функции мозга. При общих нарушениях развития типа аутизма могут наблюдаться билатерально-синхронные разряды, характерные для абсансов, при афазии - разряды в височных отведениях и т.д. (Мухин К.Ю. и др., 2004; Зенков Л.Р., 2007).

Список литературы

1. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография (картирование и трехмерная локализация источников электрической активности мозга). 2-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 624 с.

2. Гнездицкий В.В., Захаров С.М., Корепина О.С., Кошурникова Е.Е. Современные технологии длительного мониторинга ЭЭГ и полиграфических показателей в неврологической практике (ЭЭГ холтер в неврологической практике) // Анналы неврологии. 2009. Т. 3. № 1. С. 35-43.

3. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). М.: МЕДпресс, 2004.

4. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2007.

5. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). М.: Медицинское информационное изд-во, 2002.

6. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия // Атлас электроэнцефалографической диагностики. М.: АльваресПаблишинг, 2004.

7. Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields / Eds E. Niedermeyer, Da Silva L. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993.

8. Engel J., Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology // Epilepsia. 2001. Vol. 42. P. 796-803.

9. Niedermeyer E. Abnormal EEG patterns: epileptic and paroxysmal // Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields / Eds E. Niedermeyer, Da Silva L. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993. P. 217-240.

2.5.2. Вызванные потенциалы

В.В. Гнездицкий, А.В. Лебедева.

(При участии А.Б. Гехт)

2.5.2.1. ВВЕДЕНИЕ

Метод ВП позволяет выделять и зарегистрировать слабые электрические ответы мозга на различные стимулы и происходящие события в мозге на различном уровне, оценивать патологию в мозге и находить нарушения проведения по различным сенсорным и моторным путям.

Метод нашел широкое распространение в диагностике РС и других неврологических заболеваний, при нейромониторинге в операционной и в нейрореани-мации.

2.5.2.2. МЕТОДИКА ВЫДЕЛЕНИЯ И РЕГИСТРАЦИИ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ. СУЩНОСТЬ МЕТОДА ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ

Основная трудность ВП в том, что они значительно слабее других сигналов и составляют микровольт (мкВ) и доли микровольт. Джордж Даусон в 1950-х годах предложил методику когерентного накопления, которую он заимствовал из радиолокации, позволяющей выделять почти любые слабые сигналы мозга на фоне шума (рис. 2.102, см. цв. вклейку).
Современные нейроусреднители, приборы для регистрации ВП, позволяют выделять сигналы мозга как на внешние стимулы, так и на эндогенные события, происходящие в мозге с уровнем сигнала до доли микровольт.

В настоящее время в клинической практике получили распространение разные виды ВП согласно ниже приведенной их классификации.

Классификация ВП

I. По модальности стимула (зрительные, слуховые, соматосенсорные, болевые, вестибулярные и др.).

II. По условиям выделения ВП: коротколатентные и длиннолатентные (потенциалы дальнего и ближнего поля)

III. Экзогенные и эндогенные ВП (ERP-потенциалы, связанные с событием в мозге, - P300, MMN и др.).

Особо следует остановиться на области неврологических заболеваний, при которых нашли применение ВП разных модальностей.

1. Нарушение сенсорных функций (зрения, слуха и др.) и периферическое поражение нервной системы.

2. РС и другие демиелинизирующие заболевания (МВП).

3. Сосудистые поражения головного мозга, инфаркты мозга (соматосенсорные ВП, Р300).

4. Последствия ЧМТ (МВП).

5. Эпилепсия.

6. В неонатологии и педиатрии.

7. Нейродегенеративные заболевания.

8. Ареактивные состояния, при неврологии критических состояний.

Хотя ВП могут тестировать только избирательные проводящие пути и центры внутри мозга, их число постоянно расширяется.

Ниже приведены наиболее востребованные ВП в клинической практике: структуры мозга, участвующие в их генерации, их основные показатели, границы нормальных значений и патофизиологические корреляты (табл. 2.8 и их примеры на рис. 2.102, см. цв. вклейку).

Перейдем к анализу ВП разных модальностей (более подробные методические и клинические аспекты их применения изложены в недавних монографиях [3,4]).

2.5.2.3. ЗРИТЕЛЬНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ

Исследование ЗВП позволяет получить объективную информацию о состоянии функции различных уровней зрительного анализатора и диагностировать нарушения в зрительной системе при таких неврологических заболеваниях, как инсульт, РС, опухоли головного мозга, последствия ЧМТ, эпилепсия и др.

В клинической практике используют ЗВП на вспышку света (ЗВП Вс) и ЗВП на обращение шахматного паттерна (ЗВП П) (рис. 2.102, см. цв. вклейку).

• ЗВПВс позволяют обследовать больных с невозможностью фиксации взора или рефракции, с низкой остротой зрения. Например, по компоненту Р2 ВЗВП можно судить о созревании зрительных функций и наличии неврологических нарушений в первые годы жизни.

Таблица 2.8. Вызванные потенциалы разных модальностей при неврологических заболеваниях

Краткое обозначение методики	Наименование методики	Основные компоненты	Граница нормальных значений	Соответствующие центральные и периферические структуры	Патофизиологический коррелят
ЗВП П. Реверсивный шахматный паттерн	Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП)	Лат N75 Лат P100 Амп P100 Пик P2	81 мс 102 мс (жен.) 114 мс (муж.) 120 мс	Зрительный нерв, тракт, зрительная лучистость, зрительная кора Зрительная кора, сетчатка и rf	Задержка проведения афферентации в зрительную кору

ЗВП Вс. Вспышка					
АСВП	Акустические стволовые ВП	Лат III	4,1 мс	Ядра моста. Латеральная петля и ядра нижних бугров четверохолмия	Задержка внутристволо-вого проведения, периферические нарушения
		Лат V	5,9 мс (жен.) 6,3 мс (муж.)		
		МПИ I-V	4,3 мс (жен.) 4,8 мс (муж.)		
		МПИ III-V	2,3 мс (жен.) 2,6 мс (муж.)		
		Отнош. A V/I	>0,5		
ССВП	Соматосенсорные ВП *n. medianus*	Лат N9	11,7 мс	Плечевое сплетение	Задержка проведения афферентации в сома-тосенсорную кору на различном уровне
		Лат N13	15,6 мс	Цервикальный и меду-лярный уровень	
		Лат N20	21,9 мс	Соматосенсорная кора	
		ЦВП N9-N20	10,8 мс	Центральное время проведения от плечевого сплетения до коры	
	n. tibialis	N22	28 мс	Поясничный уровень	
		P37	46 мс	Соматосенсорная медиальная кора	
		ЦВП N22^37	21 мс	Центральное время проведения от поясничного до коркового уровня	
P300	Когнитивные ВП	Лат N1 (P2)	90 мс	Сенсорные слуховые компоненты	Ухудшение внимания. Ухудшение дифферен-цировки и процессов оперативной памяти (ОП)
		P3 (P300)	350 мс (в зависимости от возраста)	Когнитивные составляющие ответа	
КСВП	Кожные симпатические ВП	Латентность ответа	2 с	Гипоталамус, ретикулярная формация и судомоторные волокна	Пре- и постгангли-онарный уровень. Проведение по судомо-торным волокнам
ТМС	Транскраниальная магнитная стимуляция	Лат ВМО ЦВМП	Зависит от мышцы	Моторный ответ мышцы при стимуляции моторной коры. Центральное время моторного проведения	Нарушение проведения по пирамидному тракту

• Метод ЗВП на паттерн имеет преимущества по сравнению с ЗВПВс: параметры ответов ЗВПП более стабильны и имеют меньшую индивидуальную вариабельность.

На использовании этого вида ЗВП в клинической практике мы остановимся подробнее.

Оценка информативности и чувствительности метода ЗВП на паттерн

ЗВП в норме представляет комплекс волн с определенными параметрами ответов (см. рис. 2.102 на цв. вклейке). На рис. 2.103 (см. цв. вклейку) показан пример ЗВП на реверсивный шахматный паттерн в норме с идентификацией основных компонент ответа, параметры основных компонент ЗВП и их максимальные допустимые значения (3 сигма) представлены в таблицах (справа). Латентный период (ЛП) основного коркового пика P100 слева 105 мс, справа - 103 мс, норма с учетом возраста, пола и роста для этого испытуемого 114 мс. Межокулярная и межполушарная асимметрия выражена нерезко.

Таблица 2.9. Параметры зрительных вызванных потенциалов на реверсивный шахматный паттерн в норме (средний размер клетки). M±σ (*n*=100 добровольцев с остротой зрения 0,8-1, с коррекцией)

Группы / Параметры ВП	Мужчины	Женщины	Смешанная группа	Максимальные значения в норме — 3σ	Примечание
N75 мс, M±σ	73±6	71±4	72±5	<84	–
P100 мс, M±σ	10±5	96±4	100±5	<109 мс (жен. <102, муж. <114 мс)	Мелкая клетка — Ж/М 3σ 105/117; крупная клетка — 3σ 108/119
A N75/P100 мкВ, M±σ	7,5±3	10±4	9,8±4	2–13	–
Возраст, годы, M±σ	31±8	34±11	32±10	19–52	–

ЗВП анализировались на среднюю и при необходимости на мелкую и крупную клетку. Приведем более полную статистику нормативных показателей, полученную при обследовании в группе здоровых испытуемых (100 человек - студенты и врачи без зрительных нарушений).

При исследовании ЗВП на реверсивный шахматный паттерн в норме получены следующие зависимости ЛП от возраста и роста (в скобках коэффициент корреляции R). Наиболее значимую корреляцию дает показатель ЛП P100 от возраста (R=0,41), в меньшей степени от роста R=0,13).Также имеются отчетливые гендерные различия (табл. 2.9).

У женщин ЛП коркового пика P100 на 4 мс меньше, чем у мужчин. Эти данные (возраст и пол) необходимо учитывать при оценке изменений ЗВП у больных.

Наибольшее применение ЗВП на шахматный паттерн в клинической практике получили в качестве дополнительного метода при диагностике и контроле за лечением больных с демиелинизирующими заболеваниями, и прежде всего PC.

Имеются различные формы проявления патологических знаков на ВП при проведении импульсов по демиелинизированным аксонам у больных с PC (рис. 2.104, см. цв. вклейку).

• Снижение скорости проведения по нервному волокну: удлинение латентного периода основных корковых пиков ВП по отношению к нормативным данным.

• Временная дисперсия и десинхронизация проведения (вариабельность интернодального проведения по разным волокнам): повышенная хронодисперсия ВП, расширение формы пиков, появление дополнительных колебаний в пике (полифазия).

• Частотно-зависимый блок: при низкой частоте стимуляции нормальное проведение, при повышении частоты стимуляции ответ резко снижается по амплитуде или исчезает.

• Наличие полного блока проведения.

• Повышенная температурная чувствительность. При отсутствии ответа на паттерн у больных по разной причине: плохая фиксация взгляда, низкая острота зрения, проводят обследования ЗВП Вс (через светодиодные очки) и анализируются соответствующие параметры ранних до 150 мс и поздних компонент ответа (рис. 2.102, см. цв. вклейку).

Характеристикой для демиелинизирующей зрительной невропатии является монокулярное или асимметричное (с наличием межокулярной разницы) увеличение латентности коркового пика P100, чаще с сохранением амплитуды и морфологии ответа. Латентность пика P100, превышающая 110 мс, дает основание подозревать наличие демиелинизи-рующего процесса. Если ЛП пика P100 на один глаз превышает больше чем 3 стандартных отклонения (3 сигма) по сравнению с нормой, морфология ответа сохранена и амплитуда не ниже 50% таковой для здорового глаза, то с

вероятностью 95% и более имеется демиелинизирующий оптический неврит. Задержка на 35-45 мс от нормы является довольно частым признаком при РС. Удлинение ЛП меньшей выраженности или четкая межокулярная разница также могут указывать на демиелинизацию.

В качестве примера приведем результаты обследование ЗВП на паттерн у больной К.Н., 36 лет, с возможным РС и с оптическим невритом справа 12-летней давности (рис. 2.105, см. цв. вклейку). Острота зрения на момент обследования VOD=VOS=1,0. На МРТ - очаги в правом полушарии головного мозга, субкортикально в теменной области: демиелинизиру-щий процесс или перенесенный энцефалит.

Таким образом, у данной больной имеются отчетливые признаки ухудшения проведения зрительной афферентации в кору на пре- и, возможно, на постхи-азмальном уровне (признаки демиелинизации, больше по правому зрительному нерву). Изменения ЗВП были больше на стороне оптического неврита, перенесенного больной 12 лет назад.

На материале наших исследований ЗВП на паттерн у больных с РС, проходивших лечение с 2005 по 2014 г. в НЦ неврологии, были получены результаты, представленные в табл. 2.10.
Эти данные подтверждают высокую чувствительность и информативность ЗВП в диагностике РС. Представляет интерес сопоставление информативности метода ЗВП и МРТ в диагностике РС при оценке их чувствительности. Приведем данные обследования 100 больных с вероятным диагнозом РС при обследовании ЗВП и МРТ у одних (табл. 2.11).

Таким образом, ЗВП имеют достаточно высокую информативность и прежде всего чувствительность при обнаружении как достоверного, так и вероятного РС (см. табл. 2.10 и 2.11). Так как ЗВП на реверсивный шахматный паттерн сильно зависят от параметров стимула и условий проведения обследования, модифицируя их, можно улучшить обнаружение демие-линизирующего поражения. К ним относятся прежде всего: размер клетки, размер поля и использование полуполя, контраст и яркость освещенности экрана, частота реверсии, реверсия клеток другого цвета (например, красный на синий), регистрация ЗВП с температурной пробой [5, 6].

Таблица 2.10. Оценка информативности и чувствительности метода зрительных вызванных потенциалов на реверсивный шахматный паттерн при достоверном и вероятном рассеянном склерозе, при изолированном оптическом неврите и при оптическом неврите с рассеянным склерозом

Группы	**Число случаев (n)**	**Чувствительность ЗВП (ИП - ЛО), число случаев**	**Примечание**
РС Достоверный Вероятный	112 236	84% (94-18) 61% (145-91)	56% - без зрительных нарушений

Оптический неврит (изолированный)	25	92% (23-2)	*Снижение зрения* Слева - 9 случаев. Справа - 11. С обеих сторон - 5
Оптический неврит + РС	31	84% (26-5)	*Снижение зрения* Слева - 9. Справа - 10. С обеих сторон - 4. Нет на момент обследования - 8

Примечание. Чувствительность = ИП / ИП + ЛО, где ИП - истинная положительность - значимое удлинение ЛП Р100, ЛО - ложная отрицательность (ответы в пределах нормы).

Таблица 2.11. Оценка чувствительности метода зрительных вызванных потенциалов при вероятном диагнозе рассеянном склерозе, сопоставление с данными магнитно-резонансной томографии, проведенной у тех же больных

Методы	Число обсл. больных (*n*)	ИП	ЛО	Неясный генез изменений (сосуд./демиелин.)	Чувствительность = ИП / ИП + ЛО
ЗВП на РШП	100	55	45	0	55%
МРТ (1.5Т, Сименс)	100	46	17	37	46%

Примечание. РШП - реверсивный шахматный паттерн; ИП - истинная положительность; ЛО - ложная отрицательность.

Приведем критерии степени выраженности демие-линизации по данным ЗВП на реверсивный шахматный паттерн (табл. 2.12), полученные при анализе большой когорты больных с РС.

Таблица 2.12. Обобщенные критерии наличия демиелинизации по зрительным вызванным потенциалам на паттерн (задержка проведения, блок проведения и др.)

Выраженность демиелинизации	**Величина задержки проведения для пика Р100, мс**	**Комментарии**
Начальные признаки	>10, >6	По сравнению с нормативными данными (с учетом возраста и пола)/

		При межполушарной и межокулярной асимметрии
Негрубые признаки	6 до 15	
Умеренные	15 до 40	
Выраженные	40 до 150	
Грубые	Больше 150	
Блок проведения	Отсутствие ответа	На уровне шума, не повторяется

Примечание. Особый вопрос о вкладе ВП в диагностику РС: чувствительность и специфичность метода ВП, общая информативность его, количественные критерии демиелинизации по данным мультимодальных ВП будут рассмотрены ниже (см. табл. 2.14).

2.5.2.4. КОРОТКОЛАТЕНТНЫЕ СТВОЛОВЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ НА АКУСТИЧЕСКУЮ СТИМУЛЯЦИЮ В НОРМЕ И ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Акустические стволовые вызванные потенциалы

АСВП занимают второе место по значимости среди нейрофизиологических методов после ЗВП на паттерн.

В норме выделяются 5 пиков (показаны схематично) с периферии и с различного стволового уровня (рис. 2.106). Ниже представлены уровни их генерации.

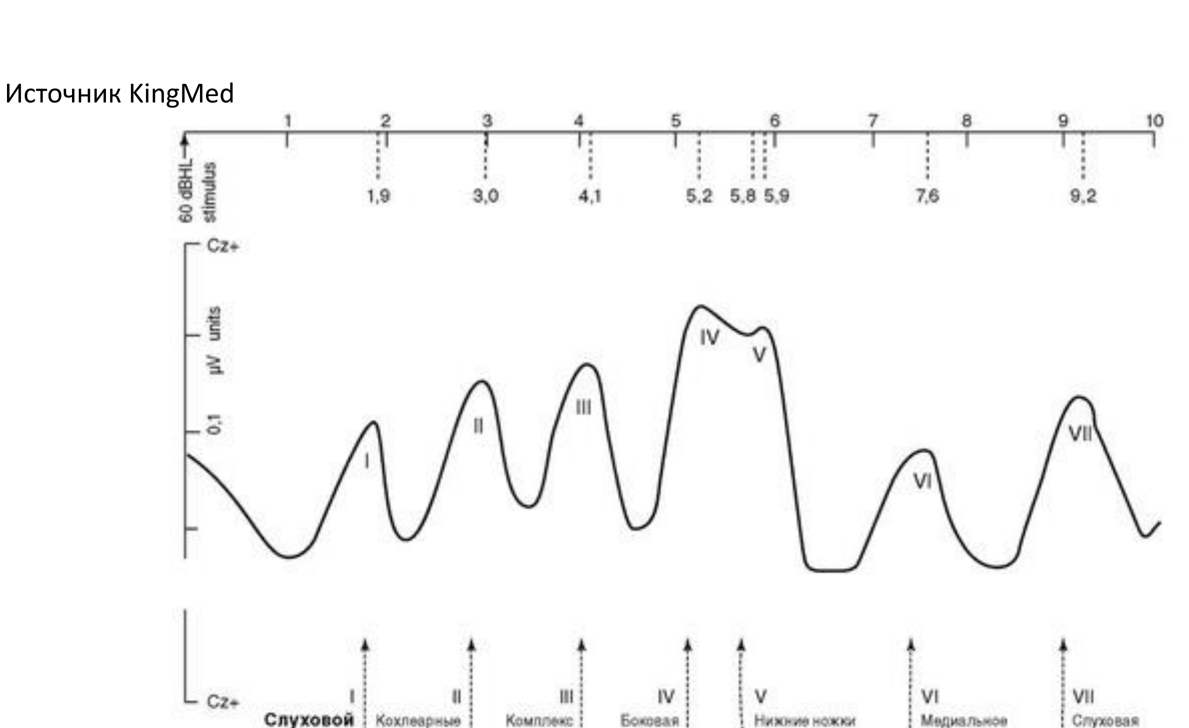
На рис. 2.107 (см. цв. вклейку) показаны примеры реальных ответов АСВП, выделяемых на разном уровне в норме и у больного РС.

На рис. 2.108 представлены АСВП при дебюте РС у больной Б., 23 года.

На МРТ - очаги в мосту слева и в белом веществе правой теменно-затылочной области. ЗВП на реверсивный шахматный паттерн - в пределах нормы (рис. 2.108, а).

Клинический пример. Больная Б., 23 года, заболела остро, когда проснулась от сильной ГБ в левой половине головы и лица, затем развилось онемение левой половины лица, головокружение, двоение при взгляде влево, мелкоразмашистый вертикальный нистагм. У больной парезов нет, пошатывание в позе Ромберга, нарушение чувствительности на левой половине лица.

На МРТ - очаги в мосту слева и в белом веществе правой теменно-затылочной области. ЗВП на реверсивный шахматный паттерн (при стандартном обследовании) в пределах верхней границы нормы. При обследовании АСВП получены следующие данные (рис. 2.108, б). Подавление 2-го и 3-го пиков и сглаживание 5-го пика с обеих сторон также больше при стимуляции левого уха.



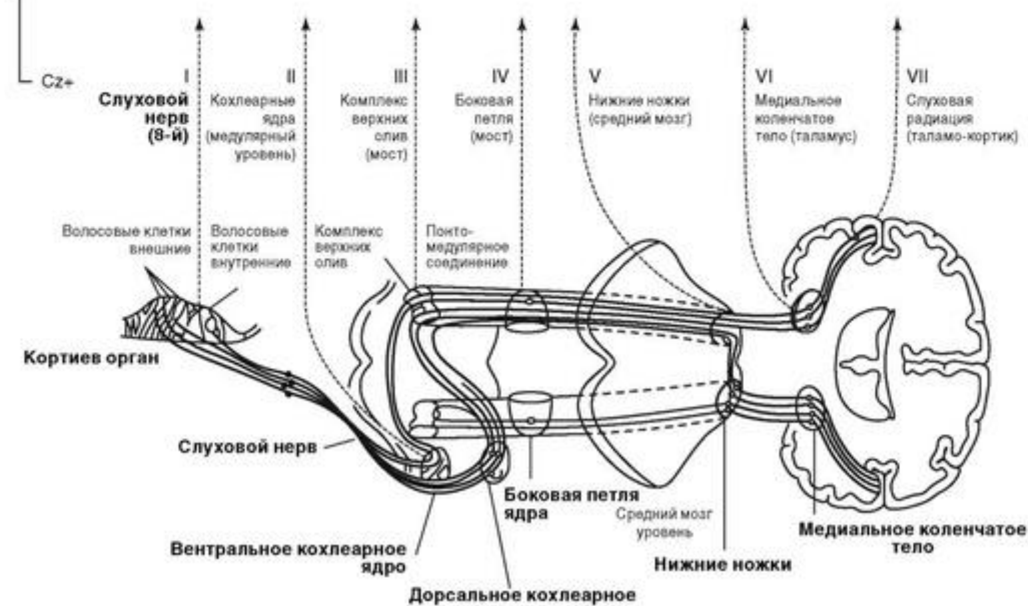


Рис. 2.106. Компоненты слуховых стволовых вызванных потенциалов и уровень их генерации на периферии и различных уровнях ствола

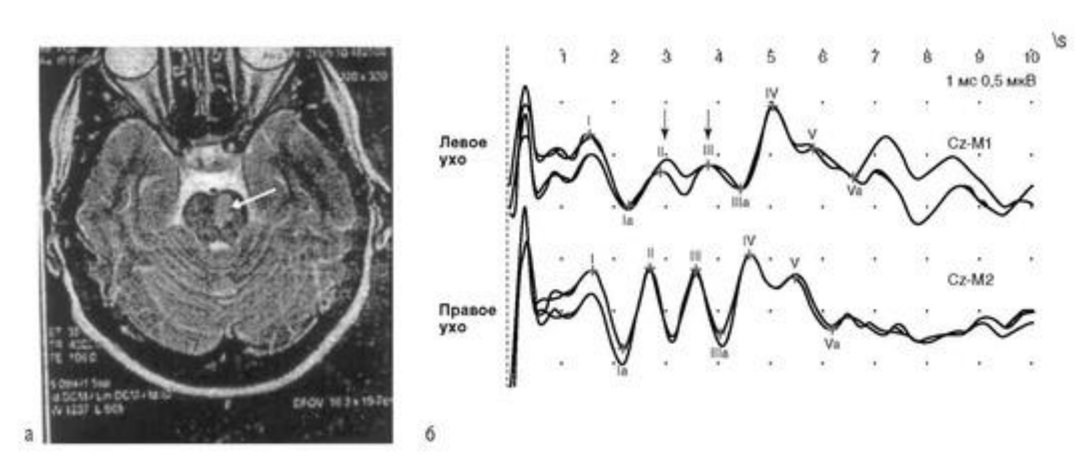


Рис. 2.108. Магнитно-резонансная томография (а) - очаги в мосту слева и в белом веществе. Акустические стволовые вызванные потенциалы у больной Б., 23 года (б). Подавление 2-го и 3-го пиков и сглаживание 5-го пика с обеих сторон также больше при стимуляции левого уха

Таким образом, по данным АСВП имеется нарушение внутристволового проведения на медулло-пон-тинном уровне слева, в меньшей степени на мезен-цефальном уровне с обеих сторон, отчетливее слева (уплощение 5-го пика).

Компоненты АСВП отражают функциональное состояние жизненно важных структур ствола мозга. Поэтому их часто применяют для оценки и прогнозирования состояния витальных функций у больных в коматозном состоянии травматического, сосудистого, токсического генеза. Показано, что отсутствие всех волн или сохранность только I волны является плохим прогностическим признаком.

При ишемическом инсульте АСВП позволяют получить важную информацию у больных с локализацией ишемического очага в стволе мозга, а также при развитии вторичного стволового синдрома с дислокаций ствола.

Наряду с обследованием стволовых ВП важным представляется обследование вестибулярных ВП, которое в последнее время привлекает все больше неврологов. Дадим подробно описание этой методики и ее возможностей, поскольку она мало представлена в литературе.

Новые технологии в оценке вестибулярной функции - вестибулярные миогенные вызванные потенциалы (vestibular myogenic evoked potential) (ВМВП) и акустические стволовые ВП АСВП.

Известно, что вызванные посредством звуковых «щелчков» миогенные потенциалы могут быть использованы как клинический тест вестибулоспи-нального (вестибулошейного) рефлекса. Этот тест был обозначен как «вестибулярные миогенные вызванные потенциалы» ВМВП. На рис. 2.109 показаны пути проведения нервных импульсов при вестибулоцерви-кальном рефлексе.
На рис. 2.110 (см. цв. вклейку) пути показаны на уровне среднего уха, внутреннего уха и на уровне ствола мозга. Громкий звук вызывает движение стремечка, смещение эндолимфы активирует рецепторы в подлежащей саккулярной макуле, афферентация по нижнему вестибулярному нерву направляется к вестибулярному ядру, затем рефлекторная дуга проходит через вестибулоспинальный тракт, активирует мотонейроны ядра добавочного нерва, что вызывает сокращение грудинно-ключично-сосцевидной мышцы [электромиограмма (ЭМГ)].

На рис. 2.111 (см. цв. вклейку) приведены обследование ВМВП у здорового испытуемого без вестибулярных нарушений и у больного с вестибулопа-тией.

Показаны ВМВП при стимуляции левого и правого уха. При РС видно, что латентность пика Р13 увеличена слева до 17,9 мс, справа до 19,4 мс (в норме для Р13 она до 11 мс). Амплитуды ответов сохранены без значимой асимметрии.

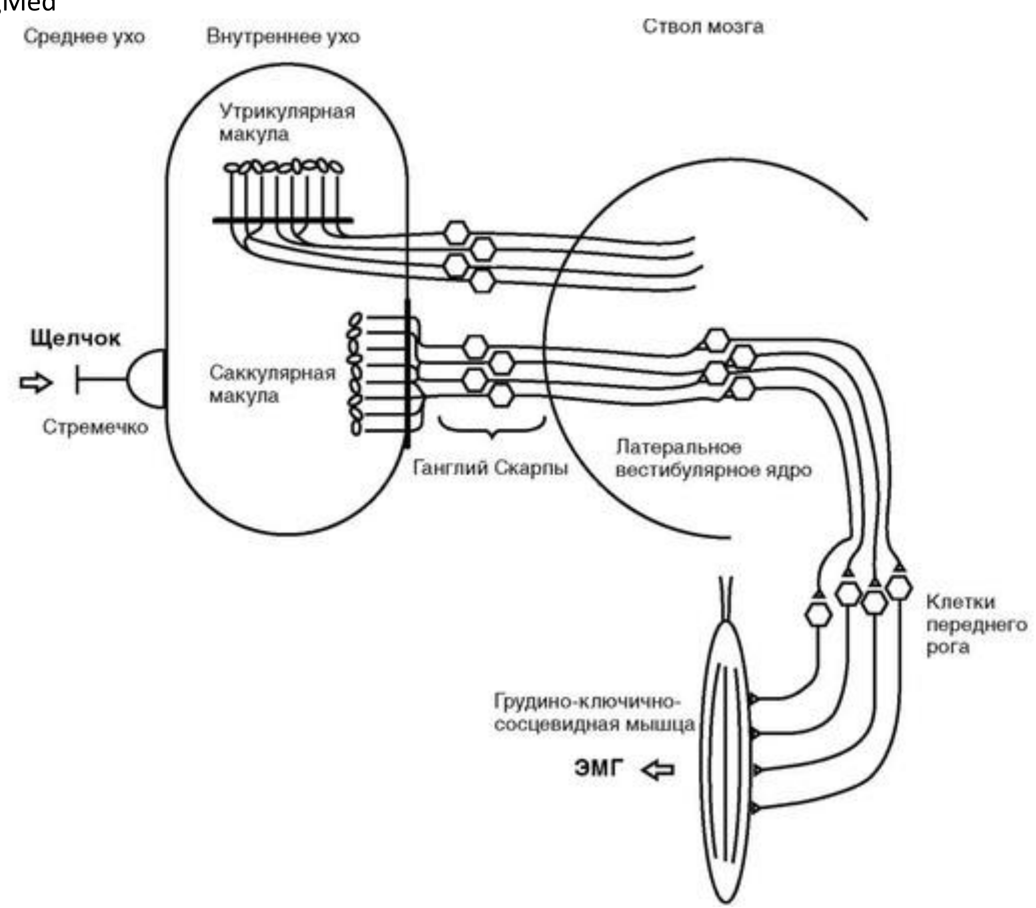


Рис. 2.109. Пути проведения нервных импульсов при исследовании вестибулоцервикального рефлекса методом вестибулярных миогенных вызванных потенциалов

В табл. 2.13 показаны примеры ВМВП при различной патологии. Наиболее значимые изменения ЛП ВМВП отмечаются при РС.

Таблица 2.13. Средняя латентность P13 и N23 вестибулярных миогенных вызванных потенциалов при различных заболеваниях

Группа	**Кол-во пациентов**	**P13**	**N23**
Контроль	36	11,8±0,86	20,8±2,2
Болезнь Меньера	28	11,9±1,1	20,6±1,5
Вестибулярный нейронит	14	12,0±0,81	21,2±1,8
Акустическая невринома	23	12,4±1,3	21,8±2,9
Рассеянный склероз	9	17,3±2,6	25,1±2,6

2.5.2.5. СОМАТОСЕНСОРНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ С ВЕРХНИХ И НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

ССВП отражают проведение афферентного импульса по путям обшей (соматосенсорной) чувствительности (преимущественно через задние канатики спинного мозга, мозговой ствол и таламокортикальные пути в кору полушарий большого мозга).

ССВП входят в обойму мультимодальных ВП при обследовании больных с различной нозологией.

Исследование ССВП проводят в следующих целях.

• Диагностика:

◊ нозологическая - уточнение нозологической формы заболевания, проведение дифференциальной диагностики, выявление субклинических форм поражения (в первую очередь при рассеянном склерозе);
◊ структурно-функциональная - оценка сенсорных проводящих путей, сохранности функций структур спинного и головного мозга.

• Анализ динамики состояния пациентов: оценка степени прогрессирования заболевания, восстановления нарушенных функций, контроль лечебных воздействий (медикаментозных, хирургических и др.).

• Прогнозирование.

• Показания. ◊ РС;

◊ поражение ПНС (невропатии, плексопатии, радикулопатии, травматические поражения нервов, плечевого сплетения и др.);

◊ заболевания спинного мозга (миелопатии различного генеза, сирингомиелия, травматические поражения, опухоли и др.);

◊ цереброваскулярная патология;

◊ эпилепсия;

◊ коматозные состояния и смерть мозга.

Приведем пример обследования ССВП с рук и идентификации основных компонент ответа на разном уровне.

На рис. 2.112 (см. цв. вклейку) приведены показатели основных компонент ответа на разном уровне: латентности, межпиковые интервалы (центральное время проведения) и амплитуды компонент: кора - корковые компоненты N20-P23. Шейный уровень: спинально-стволовые компоненты; N11 - спиналь-ный компонент; N13 - ядра продолговатого мозга; P18 - ядра таламуса и таламокортикальная радиация; P8-N9 - периферический ответ в точке Эрба. Обведены компоненты на разном уровне. На всех регистрациях суперпозированы ответы, выделенные в двух независимых сериях для оценки воспроизводимости компонент ответа. Масштаб на кривых: амплитуда 2 мкВ/дел и временной масштаб 5 мс/дел.

Приведем для иллюстрации анализ ССВП у больного с подозрением на демиелинизирующее заболевание (рис. 2.113, см. цв. вклейку).

У данного больного имеется нарушение проведения афферентации в кору правого полушария, более выраженное на спинально-стволовом уровне, характерное для

демиелинизирующего процесса. Выявляются также признаки локальной ирритации коры в центральных отделах левого полушария. На ЭЭГ регистрируется парксизмальная активность в левом полушарии.

2.5.2.6. КОГНИТИВНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ И Р300 У НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Методика Р300 относится к эндогенным ВП, которые включают: 1) ВП на пропущенный стимул, 2) ВП, связанный с движением; 3) Р300, MMN.

Когнитивные ВП (методика Р300). Обследование когнитивных ВП (Р300) проводят в случае присоединения к клинической картине начальных когнитивных расстройств для объективизации их выраженности (снижения уровня внимания, дифференциров-ки сенсорных стимулов и процессов ОП). Сущностью метода является регистрация корковых ответов мозга в условиях опознания больным (испытуемым) значимого редкого стимула - например, тонового щелчка (с частотой наполнения 2000 Гц) среди частых незначимых слуховых стимулов (1000 Гц). Выделяют сенсорную часть ответа - длиннолатентные слуховые ВП или V-волну и комплекс Р300 с пиками N2 и Р3(300), отражающий процесс опознания редких значимых стимулов. Автоматически производится раздельное усреднение ответов на предъявляемые редкие - значимые и частые - незначимые стимулы (рис. 2.114, см. цв. вклейку).

Для оценки воспроизводимости получаемых ответов исследование у каждого больного (испытуемого) проводится в двух пробах с последующей их суперпозицией. Задача больного (испытуемого) состоит в опознании и подсчете числа значимых (более высоких) стимулов [2]. В условиях опознания и счета значимых стимулов виден отчетливый дополнительный компонент с более высокой амплитудой, чем в условиях пассивного восприятия, с латентностью Р300 в первой серии 318 мс, во второй - 330 мс, что находится в пределах возрастной нормы (до 370 мс). Амплитуда как сенсорных компонент (N1-P2), так и когнитивных (N2-P3) также в пределах возрастной нормы.

В таблице под рис. 2.115 представлены параметры ответа у обоих испытуемых при выделении Р300 при счете значимых стимулов. Испытуемый А., 25 лет: ЛП пика Р300=328 мс и амплитуда N2/P3=17 мкВ. Объем оперативной памяти 10,6 (10,6 слов из представленных 14 слов, Лурия тест). Испытуемый Л., 55 лет: ЛП пика Р300=368-400 мс и А=7,5 мкВ. Объем оперативной памяти 7,3 (6-7-8-8).

В табл. 2.15 даны суммарные данные по анализу Р300 у здоровых испытуемых и больных. Приведены результаты средних значений измерений ЛП и А (Р300) и объема ОП, представленные для разных групп (испытуемые, больные).

Значимые корреляции ЛП Р300 отмечались с возрастом в норме - R=0,53, у больных - R=0,39 и в смешанной группе - R=0,69.

С возрастом ЛП пика Р300 увеличивается, что отмечено во многих работах.

Зависимость объема оперативной памяти от ЛП Р300, r=-0,86 показана на рис. 2.116 (см. цв. вклейку).

Как видно из графика, имеется линейная обратная зависимость: **ЛП Р300=-33×ОП+596,** то есть чем более высокие значения ЛП Р300, тем меньше объем оперативной памяти. Эта зависимость может быть использована для оценки объема ОП непосредственно по ЛП пика Р300 без психологического тестирования. Кривую зависимости латентности Р300 от возраста называют «кривой старения». Аналогичные зависимости получены и другими авторами [2].

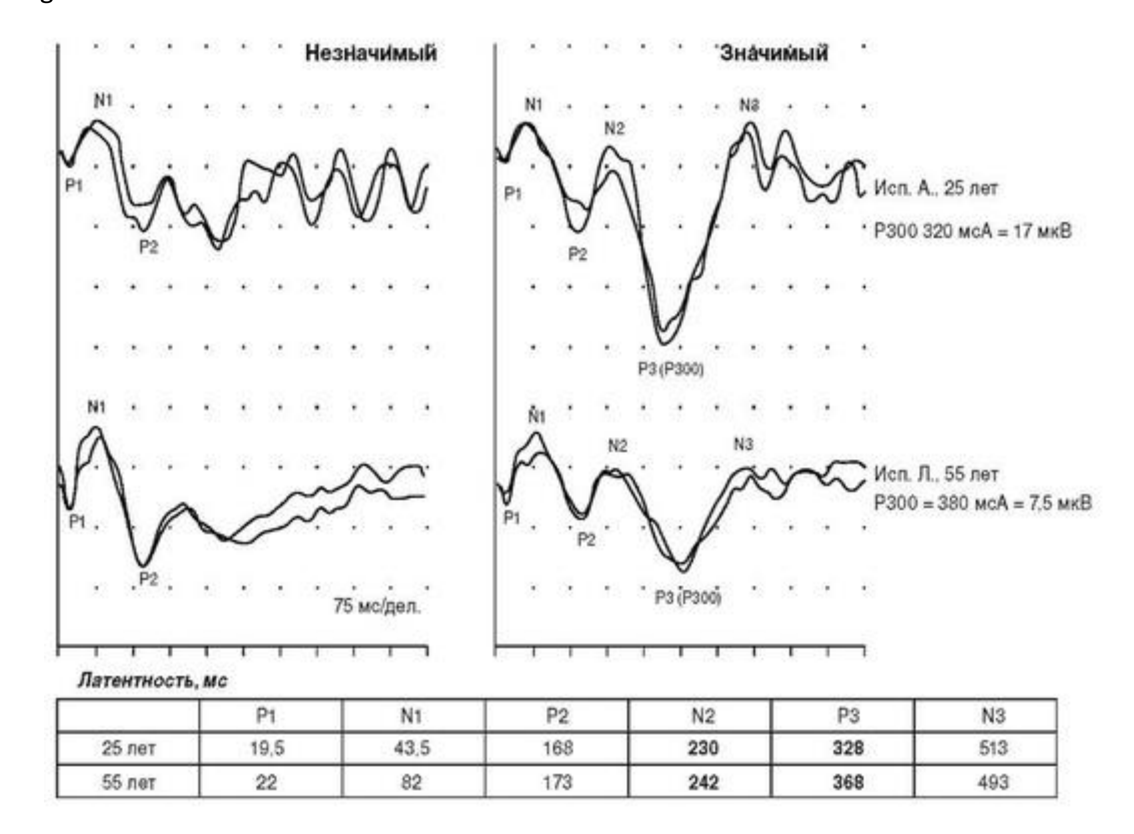
Зависимость, показанная на рис. 2.115, обосновывает клиническое применение Р300 для обнаружения

Таблица 2.15. Результаты обследования Р300 и оперативной памяти у здоровых лиц и у больных с различным нарушением памяти

Группы	Норма	Больные	Смешанная группа	Примечание/ корреляции
N - число испытуемых (пациентов)	43	63	106	-
Средний возраст и границы возраста	36 (20-68)*	57 (27-67)	42 (20-76)	-
Объем оперативной памяти	8,7 (6,7-13,3)	4,6 (1,8-8)	6,4 (1,8-13,3)	Значимые корреляции с возрастом и ЛП пика Р300
ЛП Р300 (счет), мс	330 (295-400)	435 (330-670)	393 (295-670)	Значимые корреляции с возрастом и оперативной памятью
Амплитуда Р3, мкВ	15 (6-34)	8 (3-15)	13 (3-34)	-
ЛП Р300 (кнопка)	335 (300-385)	403** (378-450)	343 (3-34)	Значимые корреляции с возрастом и оперативной памятью
Амплитуда Р3, мкВ	17 (5-31)	7** (4-9)	16 (4-31)	-
ВР Среднее время реакции (мс)	286 (216-382)	432** (360-474)	300 (216-474)	Прямая корреляция с ЛП Р3 и обратная с оперативной памятью

* Здесь и дальше показаны значения минимального и максимального значения параметра.

** Обследовалось у 20 больных с опознанием значимого стимула с нажатием кнопки.



	P1	N1	P2	N2	P3	N3
25 лет	19,5	43,5	168	**230**	**328**	513
55 лет	22	82	173	**242**	**368**	493

Рис. 2.115. Пример P300 у двух испытуемых разного возраста, 25 и 55 лет. Слева показаны ответы на незначимый (частый) стимул, справа на значимый стимул при их счете ранних КН и деменции и объективный контроль за лечением, как в следующем клиническом наблюдении.

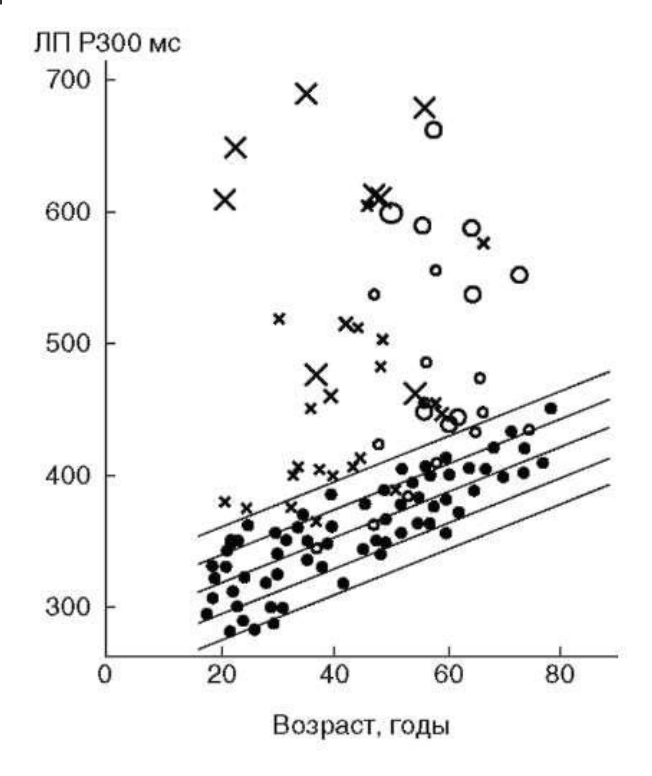


Рис. 2.117. Зависимость латентного периода P300 (ЛП P300) (ось ординат) от возраста (ось абсцисс) в группе здоровых испытуемых и у больных с когнитивными нарушениями различной степени выраженности. Значения параметра ЛП P300 у

здоровых испытуемых разного возраста. Показаны линия регрессии и доверительный интервал на уровне 2 и 2,5 сигма. X-значения ЛП P300 у больных с когнитивными нарушениями коркового типа. O - значения ЛП P300 у больных с когнитивными нарушениями подкоркового типа. Размер X или O условно соответствует степени выраженности когнитивных нарушений

Наблюдение 1. P300 у больной с последствиями нарушения мозгового кровообращения и КН коркового типа (умеренная деменция).

Больная Я., 53 лет, с умеренной степенью деменции коркового типа. На МРТ (рис. 2.118, а) выраженное расширение борозд и потеря коркового вещества.

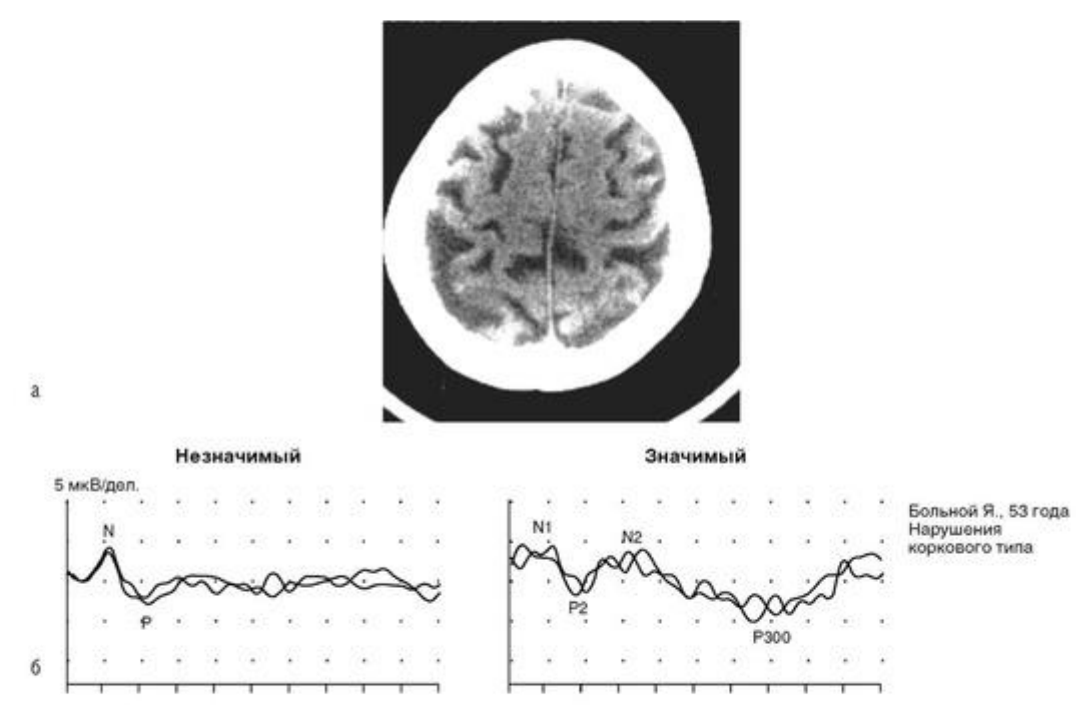


Рис. 2.118. Пример изменений P300 у больной Я., 53 лет, с когнитивными нарушениями коркового типа. ЛП P300 - 496 мс, амплитуда 3,4 мкВ: а - МРТ; б - результаты обследования P300 гр

У больной с корковой атрофией по данным P300 выявляются значительные изменения когнитивных функций, увеличение ЛП пика P300 до 496 мс при норме для своего возраста до 390 мс, снижение амплитуды.

Наблюдение 2. P300 у больного с последствиями нарушения мозгового кровообращения и КН подкоркового типа (мягкая деменция).

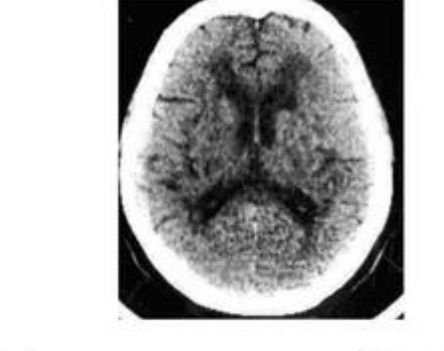
Больной С., 47 лет, мягкая степень деменции подкоркового типа. На МРТ лейкоареоз и очаги в белом веществе (рис. 2.119, а).

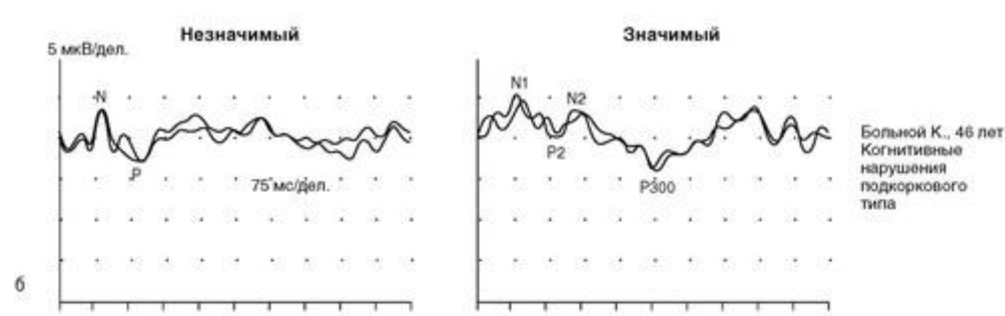
В данном наблюдении по данным P300 выявляются умеренные КН у больной с очагами в подкорковом веществе.

Деменция может быть также обусловлена единичным инфарктом в функционально значимой когнитивной зоне (например, синдром ангулярной нижнетеменной краевой извилины) (Potter, 1993; Verleger et al., 1994). Имеется большое число работ, посвященных использованию P300 в анализе КН при деменции (Goodin et al., 1978, 1982, 1986; Squires, 1970, 1980; Polich, 1986, 1990-1993; Sadowski, 1993; Гнездицкий и соавт., 1995-1996 и др.), а также посвященные дифференциальной диагностике депрессии и начальных форм деменции (Sadowski, 1993).

Сравнительная оценка параметров волны P300 в норме и патологии с учетом возрастного индекса показана на рис. 2.117.

На рис. 2.117 видно, что у 82% обследованных больных значения ЛП P300 выходят за пределы таковых в норме (за коридор значений 2,5 сигма для своего возраста). Несколько большие значения обнаруживаются у больных с корковой деменцией (крестики), чем при подкорковой (кружки). Степень удлинения латентности соответствует степени выраженности КН, показанной на рисунке величиной крестиков и кружков. Аналогичные данные получены во многих исследованиях, и этот факт явился наиболее важным для области применения P300, в частности для оценки ранних КН.





Таким образом, при исследовании когнитивных ВП в условиях опознания значимого события выделяется сенсорная часть, связанная со стимулом, мало зависящая от возраста и КН. В то время как комплекс P300 (компоненты N2 и P3) показывает четкую зависимость от возраста и выраженности КН с некоторой разницей в зависимости от типа сосудистой демен-ции.

При сравнении в двух группах больных с ЦВЗ ДЭ выраженные изменения параметров P300 наблюдали в группе больных с наличием СД 2-го типа, по сравнению с

пациентами без СД 2-го типа (p <0,05). Параметры P300 в обеих группах значимо отличались в сравнении с контрольной группой (*p* <0,005).

В качестве примера приведем изменения P300 у больных с ДЭ в сочетании с СД 2-го типа (рис. 2.120, см. цв. вклейку).

Таким образом, СД 2-го типа и диффузное хроническое поражение вещества головного мозга сопровождаются более выраженным изменением параметров когнитивных ВП (P300). Своевременное выявление КН, в том числе с использованием нейрофизиологических методов, у больных с ЦВЗ на фоне МС позволит скорректировать проводимую терапию и снизить прогрессирование когнитивного дефицита. Частая сопряженность ЦВЗ и когнитивных расстройств, а также курабельность сосудистых КН на начальных стадиях, ставит вопрос о необходимости ранней диагностики и профилактики прогрессирования КН с учетом факторов риска. Объективизация КН, в том числе на ранних стадиях, возможна с помощью нейрофизиологических методов, как показано выше.

Обследование больных с выраженными нарушениями когнитивных функций и нарушением понимания инструкций проводится в условиях пассивного восприятия стимулов или с нажатием кнопки при появлении значимого стимула.

Когнитивные ВП и доказательная фармакотерапия когнитивных расстройств (начальных проявлений и деменции) представляет важный аспект использования когнитивных ВП. Наряду с методами психологического тестирования представляется важным применение современных инструментальных методов оценки когнитивных функций, позволяющих получить максимально объективную информацию на основе регистрации непосредственно ответов мозга, связанных с реализацией этих функций.

Вегетативные вызванные потенциалы

При вегетативно-трофических нарушениях проводят также обследование КСВП. Сущностью метода КСВП является регистрация кожно-гальванической реакции с ладони в ответ на дозированный электрический стимул. При исследовании КСВП регистрируется кожно-гальваническая реакция в ответ на стимуляцию импульсным током. Импульс длительностью 200 мкс подается на указательный палец левой руки. Для стандартизации обследования КСВП определяются субъективный и объективный пороги и для дальнейшего исследования используется сила двойного и тройного тока по отношению к пороговому для вызова вегетативного потенциала. Регистрация кожно-гальванической реакции в ответ на импульсный стимул проводится с активного электрода, устанавливаемого на ладони и референта на фаланге безымянного пальца. Суперпозируются 2 или 3 ответа на одинаковую интенсивность тока, и определяются параметры этого ответа (рис. 2.121, см. цв. вклейку).

Источник KingMed

Кожный симпатический вызванный потенциал (КСВП) в норме

Важный показатель - латентный период вегетативной реакции. Наибольшее замедление проведения происходит на постганглионарном уровне при распространении импульса по немиелинизированным волокнам, в норме эта задержка составляет 1,5 с. При увеличении больше 2,3 с подтверждается ухудшение проведения по вегетативным волокнам, которое встречается не только при РС.
Перечислим области применения методики КСВП в неврологической практике:

• диагностика уровня поражения нервной системы;

• диагностика вегетативных полинейропатий (включая дифтерийные, диабетические, токсические), в том числе на доклинической стадии;

• оценка и прогноз течения заболевания, эффективности проводимых лечебных мероприятий;

• дифференциальная диагностика нарушений вегетативной регуляции у больных неврологического и терапевтического профиля;

• индивидуализация фармакотерапии вегетативных кризов, нейроциркуляторной дистонии, подбора вегетотропных фармакологических средств при различных состояниях и заболеваниях;

• скрининговое исследование состояния нервной системы при оценке влияния неблагоприятных факторов профессиональной деятельности.

Заключение. ВП разной модальности открывают широкие и самодостаточные возможности для обследования больных с различными неврологическими заболеваниями, включая и РС. Метод ВП является чувствительным, объективным, воспроизводимым и полностью неинвазивным. Он позволяет прозвани-вать пути различных сенсорных систем на разном уровне и судить об обработке информации в самом мозге. ВП часто обнаруживают изменения на субклиническом уровне. Метод ВП легко воспроизводим, дает те же результаты при повторных исследованиях в сходных условиях и может быть повторен большое число раз, что важно при оценке динамики заболевания. Результат ВП легко представляется в количественном виде с небольшим числом значимых показателей. ВП являются объективным методом потому, что они не требуют участия пациента, и пациент не может произвольно изменить результат, что часто бывает при психологическом тестировании или клиническом осмотре. Кроме этого, нет большого пространства для субъективных ошибок при расшифровке и интерпретации ВП.
Полученные нами данные и данные в литературе показывают, что метод ВП достаточно чувствителен и специфичен в обнаружении и контроле за лечением РС, других заболеваний и может эффективно применяться в контексте клинической картины и в совокупности с другими инструментальными методами обследования.

Другая важная перспектива метода исследования ВП - это функциональное картирование мозга на основе анализа многоканальных записей ВП (Гнез-дицкий В.В., 2003; Гнездицкий В.В., Корепина О.А., 2011). Это направление начинает также разрабатываться в связи с успехами фМРТ (функциональной МРТ) и разработкой методов мультмодальной нейро-визуализации, включающих и методы ВП.

Список литературы

1. Авакян Г.Н., Шахнович В.А., Завахри М.З. О стволовых вызванных потенциалах при рассеянном склерозе // Журн. невропатол. и психиатр. 1982. Т. 82, №2. С. 519-522.

2. Гехт А.Б. Динамика клинических и нейрофизиологических показателей у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993.

3. Гехт А.Б., Шпак А.А., Павлов Н.А. Клинические и нейрофизиологические характеристики состояния системы соматосенсорной афферентации у больных с полу-шарным ишемическим инсультом // Журн. неврол. и психиатр. 1998. Т. 98, №12. С. 36-39.

4. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. 2-е доп. изд. М.: Медпресс-информ, 2003. 264 с.

5. Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Байдина Е.В., Переседова А.В. Вызванные потенциалы в диагностике рассеянного склероза / Гусев Е.И., Завалищин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизи-рующие заболевания. М.: Миклош, 2004. С. 344-356.

6. Гнездицкий В.В. Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга: практическое руководство. Иваново: Пресс-100, 2011. 530 с.

7. Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Байдина Е.В., Переседова А.В. Вызванные потенциалы в диагностике рассеянного склероза / Гусев Е.И., Завалищин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизи-рующие заболевания. М.: Миклош, 2004. С. 344-356.

8. Зенков Л.Р. Соматосенсорные вызванные потенциалы в диагностике поражений нервной системы: обзор // Журн. невропатол. и психиатр. 1984. Т. 84. С. 1860-1868.

9. Корепина О.С., Алексеева Н.С., Гнездицкий В.В. Вестибулярные миогенные и слуховые стволовые вызванные потенциалы в неврологической практике // Журн. нейроно-мышечные болезни. 2012. №1. С. 30-38.

10. Лебедева И.С., Абрамова Л.И. Слуховые вызванные потенциалы у больных шизофренией и аффективными расстройствами // Журн. невропатол. и психиатр. 2002. Т. 102. С. 56-59.

11. Шпак А.А. Исследования зрительных вызванных потенциалов в офтальмологии и офтальмохирургии. М.: МНТК «Микрохирургия глаза», 1993. С. 93.

12. Leocani L., Rovaris M., Boneschi F.M. et al. Multimodal evoked potential to assess the evolution of multiple sclerosis: a longitudinal study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2006.

13. Maurer K., Lowitzch K., Stour M. Evoked potentials. Toronto: Decher Inc., 1989. 180 p.

14. Mulert C., Lemieux L. (eds). EEG and fMRI. Physiological Basis, Technique and application. Springer, 2010. 539 p.

15. Marofushi T., Shimizu K., Takegoshi Y. Diagnostic value of prolonged latencies in the vestibular evoked myogenic potentials // Arch. Otolaryngol., Head Neck Surg. 2001. Vol. 127. P. 1069-1072.

16. Nuwer M.R. Evoked Potentials // Handbook of multiple sclerosis / Ch. 9. 4th Edition. 2006. P. 243-271.

17. Guerit J.M. Les potentiels evoques. Masson, Paris, 1998.

18. Iragui-Madoz V.J. Electrophysiology of Multiply Sclerosis // Current Practice of Clinical EEG / Eds Daly D.D., Pedley T.A., 1999. P. 707-738.

2.5.3. Электромиография. Электронейромиография

Т.Н. Авакян, Л.Ф. Касаткина

Для изучения деятельности двигательной системы Н.А. Бернштейн (1947; 1954) предложил использовать ЭМГ, которая находит все более широкое применение в самых различных областях биологии и медицины. ЭМГ - методика исследования электрической активности периферического нейромоторного аппарата, регистрируемая с ее помощью кривая называется электромиограммой.

Стимуляционная ЭМГ, у нас в стране известная под названием электронейромиография (ЭНМГ), - это комплексный метод исследования функционального состояния нервно-мышечной системы, основанный на регистрации и качественно-количественном анализе различных видов электрической активности нервов и мышц в ответ на электрический стимул, позволяющий определять состояние аксонов и миелина периферических нервов и нервно-мышечной передачи.

Основателями клинической ЭМГ и ЭНМГ в России были известные неврологи профессор Б.М. Гехт и академик АМН СССР, профессор Л.О. Бадалян, а также их сотрудники. И это связано с тем, что в клинической практике исключительное значение имеет клинико-электромиографическая и клинико-электро-нейромиографическая диагностика: в идеале проводить исследование должен опытный клиницист, владеющий методами ЭМГ и ЭНМГ.

В большинстве ведущих нейрофизиологических лабораторий мира термин «электромиография» используют только для обозначения стандартного метода игольчатой ЭМГ (needle EMG), а методы сти-муляционной ЭМГ подразделяют на методы изучения скорости распространения возбуждения (СРВ) по периферическим нервам (nerve conduction studies) и методы изучения нервно-мышечной передачи (repetitive motor nerve stimulation) - декремент-тест. Все эти методы при проведении диагностических исследований, как правило, дополняют друг друга.
ЭМГ широко применяется в медицине как диагностический метод, позволяющий оценить состояние ПНС и судить о нарушениях, связанных с патологией мотонейронов спинного мозга, аксонов периферических нервов, нервно-мышечной передачи, мышц, кортикоспинального (пирамидного) тракта, постгангли-онарных вегетативных волокон, определить уровень поражения, характер поражения, стадию процесса, прогноз болезни и оценить динамику процесса на фоне проводимой терапии.

Для оценки сегментарного и надсегментарно-го уровней поражений целесообразно применение глобальной (или, как еще ее называют, суммарной, поверхностной, интерференционной, накожной) ЭМГ. Как правило, это метод регистрации биопотенциалов мышц при их максимальном напряжении путем отведения биоэлектрической активности накожными электродами, располагаемыми над двигательной точкой мышцы. Этот метод позволяет с определенной степенью точности оценить электрическую активность всей мышцы, то есть суммарно.

2.5.3.1. ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЯ

Электромиографические методы представлены двумя видами исследований:

1) глобальной (накожной, поверхностной или интерференционной);

2) локальной (игольчатой) ЭМГ.

При глобальном ЭМГ-исследовании основное внимание уделяется изучению биоэлектрической активности мышц. Вместе с тем о процессах регуляции в ЦНС можно судить не столько на основании изучения деятельности отдельных мышц, сколько в результате исследования их взаимодействия (Охнянская Л.Г., Комарова А.А., 1970). В связи с этим уделяется большое внимание изучению корреляционных отношений различных групп мышц, а также оценке адекватности биоэлектрической реакции, силе и характеру раздражения.

Локальная ЭМГ с использованием концентрических игольчатых электродов, вводимых в мышцу, позволяет изучать состояние ДЕ мышц и мышечных волокон (Marinacci I., 1955; Buchthal F., 1957; 1982; 1992 и др.). При анализе локальной ЭМГ чаще используются классификации F. Buchthal (1957) и A. Subirana (1957).

В отечественной диагностической практике используют методические приемы и способы анализа поверхностной ЭМГ, предложенные Ю.С. Юсевич (1958; 1972). Автор выделяет четыре типа ЭМГ.

I тип ЭМГ характерен для нормальной мышцы и отражает суммарную активность большого числа ДЕ при максимальном сокращении.

Частота интерференционной кривой в норме около 50 Гц, амплитуда 1-2 мВ. ЭМГ I типа может наблюдаться не только при произвольном мышечном сокращении, но и при синергическом напряжении мышц. При таких тонических реакциях амплитуда соответственно ниже и распределяется следующим образом: при сокращении симметричной мышцы противоположной стороны она максимальная, при отдаленной синергии (например, сокращение мышц ноги при регистрации с неподвижной руки) она меньше, и при тонических реакциях на максимальном вдохе - наименьшая. Выраженное их снижение свидетельствует о выпадении части мышечных волокон из ДЕ и наблюдается при первичных мышечных или аксональных процессах.

II тип ЭМГ характеризуется относительно редкой ритмической активностью, возникающей в покое. На тип имеет частоту 6-20 Гц, амплитуду 50-150 мкВ, IIб тип - 21-50 Гц, 300-500 мкВ. ЭМГ II типа, по данным автора, характерна для поражения передних

рогов спинного мозга, причем IIб тип соответствует относительно менее грубому поражению, чем IIa, и в начальных стадиях заболевания лучше выявляется при тонических пробах.

«Страдание» мотонейронов передних рогов спинного мозга и моторных ядер ствола головного мозга или поражение на уровне эфферентных проводящих путей приводит к «выпадению» ряда ДЕ, а в случае реиннервации - к «укрупнению» сохранных ДЕ.

III тип ЭМГ характерен для различного рода супра-спинальных расстройств двигательной активности. При паркинсоническом треморе наблюдаются ритмические вспышки активности, соответствующие по частоте ритму дрожания, при экстрапирамидной ригидности - усиление активности покоя, при гипер-кинезах - нерегулярные разряды активности на ЭМГ, соответствующие насильственным движениям тела вне произвольных движений или накладывающимся на нормальный процесс мышечного произвольного сокращения, при пирамидном спастическом параличе на ЭМГ регистрируется повышенная активность покоя в паретичных мышцах. Последнее объясняется тем, что при поражении центральных мотонейронов на уровне корково-подкорковых образований головного мозга или спинальных проводящих путей закономерно происходит «растормаживание» сегментарного аппарата.

IV тип ЭМГ характеризует полный паралич мышцы. Представлен биоэлектрическим молчанием мышцы при попытке произвольного сокращения. При периферическом параличе он может быть обусловлен полной атрофией мышечных волокон различного генеза, при остром невритическом поражении - свидетельствовать о временном

функциональном блоке передачи по периферическому аксону. Этот тип кривой может наблюдаться при периодическом семейном параличе и в вялой фазе пирамидного паралича.

Учитывая условность выделения четырех основных типов в режиме максимального произвольного сокращения мышцы, на основе качественных характеристик электромиограмм и их вариабельности, анализа большого фактического материала: группы контроля, профессиональных спортсменов, специальных исследований в условиях длительной гиподинамии, а также клиническо-электромиографических исследований выделены следующие типы и подтипы кривых ЭМГ (Авакян Г.Н. и соавт., 1985, 2012).

• I - интерференционный:

◊ Iа - нормальный интерференционный;

◊ Iб - интерференционный тип с физиологическим тремором;

◊ Iв - интерференционный тип с отдельными дизритмическими осцилляциями «центрального генеза»;

• II - денервационный:

◊ IIа - «нейрональный»;

◊ IIб - «невритический»;

◊ IIв - «корешковый»;

• III - «подкорковый»:

◊ IIIа - ритмические залпы колебаний при треморе;

◊ IIIб - «залповая активность» на фоне интерференционной ЭМГ при ригидности;

◊ IIIв - «залповая активность» в сочетании с потенциалами фаскуляций;

• IV - полное «биоэлектрическое молчание».

2.5.3.2. ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЯ (СТИМУЛЯЦИОННАЯ ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЯ)

Стимуляционная ЭМГ включает в себя различные методики исследования периферических нервов, вегетативной нервной системы и нервно-мышечной передачи:

• СРВ по моторным волокнам;

• СРВ по чувствительным волокнам;

• F-волну;

• H-рефлекс;

• мигательный рефлекс;

• бульбокавернозный рефлекс;

• вызванный кожно-симпатический потенциал

(ВКСП);

• декремент-тест.

Стимуляционные методы исследования проводящей функции моторных волокон, сенсорных волокон и ВКСП позволяют выявить патологию каждого из типов нервных волокон в нерве и определить локализацию поражения (дистальный тип поражения нервов характерен для ПНП, локальное нарушение проводящей функции - для туннельных синдромов и т.д.).

Варианты реакции периферического нерва на повреждение довольно ограничены. Любой патологический фактор, вызывающий нарушение функции нерва, в конечном счете приводит к повреждению аксонов (аксонопатии) или миелиновой оболочки (миелинопатии) либо обоих этих образований.

Цели исследования

Определение функционального состояния и степени поражения моторных, сенсорных и вегетативных структур нервов; локальных нарушений функции нервов - аксонопатии, миелинопатии, а также восстановления двигательных функций; диагностика и дифференциальная диагностика поражений сенсо-моторных образований на сегментарном, надсегмен-тарном, периферическом и нервно-мышечном уровне; выявление и оценка степени нарушения нервно-мышечной передачи при миастении и миастенических синдромах; оценка перспективности различных методов лечения и результатов применения определенных лекарственных препаратов, степени реабилитации больных и восстановления функции пораженных двигательных и чувствительных нервов.

Показания

Подозрение на заболевания, связанные с нарушением функции двигательных и чувствительных волокон периферических нервов или нервно-мышечной передачи:

• различные ПНП;
• мононевропатии;

• моторные, сенсорные и сенсомоторные невропатии;

• мультифокальная моторная невропатия;

• туннельные синдромы;

• травматические поражения нервов;

• невральные амиотрофии, включая наследственные формы;

• спинальные амиотрофии, включая наследственные формы;

• поражения корешков спинного мозга, шейно-плечевого и пояснично-крестцового сплетения;

• эндокринные нарушения (особенно гипотиреоз, СД 2-го типа);

• половая дисфункция, сфинктерные расстройства;

• миастения и миастенические синдромы;

• ботулизм.

Противопоказания

Каких-либо особых противопоказаний (в том числе наличие имплантатов, кардиостимуляторов, пароксизмальных состояний, эпилепсии) к проведению стимуляционной ЭМГ нет. При необходимости исследование можно проводить даже у больных в коматозном состоянии.

Подготовка к исследованию

Специальной подготовки не требуется. Перед началом исследования больной снимает часы, браслеты. Обычно пациент находится в положении полусидя в специальном кресле, мышцы должны быть максимально расслаблены. Исследуемая конечность иммобилизуется, чтобы исключить искажение формы потенциалов. Конечность при проведении исследования должна быть теплой (температура кожи 26-32 °C), так как при снижении температуры кожи на 1 °C происходит снижение СРВ на 1,1-2,1 м/с. Если конечность холодная, перед обследованием ее хорошо прогревают специальной лампой или любым источником тепла. Больной должен быть информирован о цели исследования и об ощущениях, которые он будет испытывать. Перед началом исследования на обработанную спиртом часть исследуемой конечности больного накладывается заземляющий электрод, смоченный в физиологическом растворе.

Методика и интерпретация результатов

В основе стимуляционной ЭМГ лежит регистрация суммарного ответа мышцы (М-ответа) или нерва на стимуляцию импульсом электрического тока. Исследуют проводящую функцию моторных, сенсорных и вегетативных аксонов периферических нервов или функциональное состояние нервно-мышечной передачи.

• Стимуляционная ЭМГ выявляет снижение амплитуды М-ответа (аксональный процесс). Нарушение функции аксона ведет к развитию в мышце денервационно-

реиннервационного процесса (ДРП), степень выраженности которого определяют с помощью игольчатой ЭМГ.

• Нарушение функции миелиновой оболочки проявляется снижением СРВ по нерву, повышением порога вызывания М-ответа и увеличением резидуальной латентности (демиелинизирую-щий процесс).

Следует иметь в виду, что первично аксональный процесс часто вызывает вторичную демиелиниза-цию, а при демиелинизирующем процессе на определенном этапе болезни возникает вторичное поражение аксона. Задача исследователя - определить

тип поражения нерва: аксональный, демиелинизиру-ющий или смешанный (аксонально-демиелинизиру-ющий).

Стимуляцию и регистрацию ответа мышцы проводят с помощью поверхностных электродов. В качестве отводящих электродов используют стандартные накожные хлорсеребряные (AgCl) дисковые или чашечковые электроды, которые крепятся с помощью лейкопластыря. Для уменьшения импеданса используют электропроводный гель или пасту, кожу перед наложением электрода тщательно протирают этанолом.

М-ответ

М-ответ - суммарный потенциал действия, возникающий в мышце при электрическом раздражении двигательного нерва, ее иннервирующего. М-ответ имеет максимальную амплитуду и площадь в зоне распределения концевых пластинок, то есть в двигательной точке мышцы. Двигательной точкой называют проекцию на кожу зоны концевых пластинок нерва. Двигательная точка обычно располагается на самом выпуклом участке (брюшке) мышцы.
При исследовании М-ответа используют биполярный способ отведения: один электрод является активным, второй - референтным. Активный регистрирующий электрод располагают в области двигательной точки мышцы, иннервируемой исследуемым нервом; референтный электрод - в области сухожилия данной мышцы или в месте прикрепления сухожилия к костному выступу (рис. 2.122, см. цв. вклейку).

При исследовании проводящей функции нервов используют стимулы супрамаксимальной интенсивности. Обычно М-ответ с нервов рук начинают регистрировать при величине стимула 6-8 мА, с нервов ног - 10-15 мА. По мере увеличения интенсивности стимула амплитуда М-ответа увеличивается за счет включения в М-ответ новых ДЕ.

Плавное повышение амплитуды М-ответа связано с различной возбудимостью нервных волокон: сначала возбуждаются низкопороговые быстропроводящие толстые волокна, затем тонкие, медленнопроводящие волокна. Когда в М-ответ включаются все мышечные волокна исследуемой мышцы, при дальнейшем увеличении интенсивности стимула амплитуда М-ответа перестает нарастать. Для достоверности

исследования амплитуду стимула после этого увеличивают еще на 20-30%. Такая величина стимула и называется супра-максимальной.

Стимуляцию проводят в нескольких точках по ходу нерва (рис. 2.123). Желательно, чтобы расстояние между точками стимуляции было не менее 10 см. Регистрируют М-ответ в каждой точке стимуляции. Разность латентности М-ответов и расстояние между точками стимуляции позволяют вычислить СРВ по нерву.

При исследовании проводящей функции моторных нервов анализируют следующие параметры:

• амплитуду М-ответа;

• форму, площадь, длительность негативной фазы М-ответа;

• наличие блоков проведения, декремент амплитуды и площади М-ответа;

Схема проведения стимуляционной ЭМГ Локтевой нерв

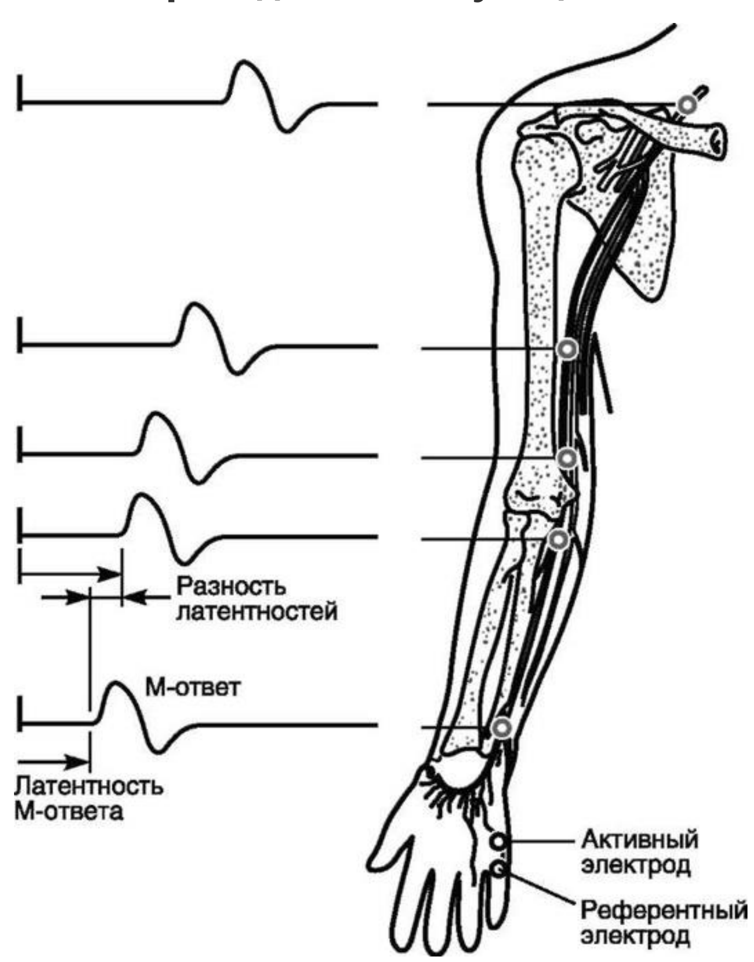


Рис. 2.123. Схема исследования проводящей функции локтевого нерва. Схематически изображены точки расположения отводящих электродов и точки стимуляции локтевого нерва. В дистальной точке стимуляции М-ответ имеет самую короткую концевую латентность. По разнице латентностей между дис-тальной и более

проксимальной точками стимуляции определяют скорость распространения возбуждения

• порог вызывания М-ответа;

• СРВ по моторным (двигательным) волокнам, латентность М-ответа;

• резидуальную латентность.

Основными диагностически значимыми параметрами считают амплитуду М-ответа и СРВ. Амплитуда, площадь, форма и длительность М-ответа отражают количество и синхронность сокращения мышечных волокон в ответ на стимуляцию нерва.

Амплитуда М-ответа

Амплитуду М-ответа оценивают по негативной фазе, так как ее форма более постоянна, и измеряют в милливольтах (мВ). Снижение амплитуды М-ответа - электрофизиологическое отражение уменьшения количества сокращающихся мышечных волокон в мышце.

Причины снижения амплитуды М-ответа:

• нарушение возбудимости нервных волокон, когда часть нервных волокон не генерирует импульс в ответ на стимуляцию электрическим током (аксональный тип поражения нервов - аксональные ПНП);

• демиелинизация нервных волокон, когда мышечные волокна не отвечают на нервный импульс, что приводит к снижению амплитуды

М-ответа, однако трофическая функция нерва остается сохранной;

• различные миопатии [прогрессирующая мышечная дистрофиия (ПМД), полимиозит и др.].

М-ответ отсутствует при атрофии мышцы, разрыве нерва или его полной дегенерации.

• Для неврального уровня поражения характерны повышение порога вызывания М-ответа и нарушение СРВ, повышение резидуальной латентно-сти, «рассыпанные» F-волны.

• Для нейронального уровня поражения (БАС, спинальные амиотрофии, опухоль спинного мозга, миелопатия и т.п.), когда уменьшается количество мотонейронов и соответственно аксонов и мышечных волокон, характерны нормальный порог вызывания М-ответа, нормальная СРВ, «гигантские», крупные и повторные F-волны и полное их выпадение.

• Для мышечного уровня поражения характерны нормальные СРВ и порог вызывания М-ответа, отсутствие F-волн или наличие низкоамплитудных F-волн.

Данные стимуляционной ЭМГ не позволяют однозначно оценить мышечный уровень поражения периферического нейромоторного аппарата - для этого необходима игольчатая ЭМГ.

Форма, площадь и длительность М-ответа

В норме М-ответ представляет собой негативно-позитивное колебание сигнала. Длительность М-ответа измеряют по длительности негативной фазы, площадь М-ответа также измеряют по площади негативной фазы. Самостоятельного диагностического значения показатели площади и длительности М-ответа не имеют, но в совокупности с анализом его амплитуды и формы можно судить о процессах формирования М-ответа.

При демиелинизации нервных волокон происходит десинхронизация М-ответа с увеличением его длительности и снижением амплитуды, причем в проксимальных точках десинхронизация увеличивается.

Блок проведения возбуждения

Блоком проведения возбуждения называют снижение (декремент) амплитуды М-ответа при стимуляции в двух соседних точках более чем на 25% (рассчитывают как отношение амплитуды А1:А2, выраженной в процентах, где А1 - амплитуда М-ответа в одной точке стимуляции, А2 - амплитуда М-ответа в следующей, более проксимальной точке стимуляции). При этом увеличение длительности негативной фазы М-ответа не должно превышать 15%.

В основе патогенеза блока проведения возбуждения лежит стойкий локальный очаг демиелинизации (не более 1 см), вызывающий нарушение проведения импульса. Классическим примером блоков проведения возбуждения являются туннельные синдромы.
Известны два заболевания с множественными стойкими блоками проведения возбуждения - моторно-сенсорная мультифокальная ПНП (Самнера-Льюиса) и мультифокальная моторная невропатия с блоками проведения возбуждения. Правильная диагностика мультифокальной моторной невропатии крайне важна, так как заболевание клинически и электро-миографически имитирует БАС, что часто приводит к серьезным диагностическим ошибкам.

Адекватным методом, позволяющим выявить блоки проведения возбуждения при мультифокальной моторной невропатии, является метод пошагового исследования нерва - «инчинг» (inching), заключающийся в стимуляции нерва в нескольких точках с шагом 1-2 см. Расположение блоков проведения возбуждения при мультифокальной моторной невропатии не должно совпадать с местами сдавления нервов при типичных туннельных синдромах.

Источник KingMed

Порог вызывания М-ответа

Порогом вызывания М-ответа называют интенсивность стимула, при которой появляется минимальный М-ответ. Обычно М-ответ с нервов рук начинает регистрироваться при амплитуде стимула 15 мА и длительности 200 мкс, с ног - 20 мА и 200 мкс соответственно.

Для демиелинизирующих ПНП, особенно для наследственных форм, при которых начальный М-ответ может появляться при интенсивности стимула 100 мА и 200 мкс, характерно повышение порога вызывания М-ответов. Низкие пороги стимуляции наблюдают у детей и у худых пациентов (3-4 мА). Изменения порогов вызывания М-ответов не должны рассматриваться как самостоятельный диагностический критерий - оценивать их необходимо в совокупности с другими изменениями.

Скорость распространения возбуждения по моторным волокнам и латентность М-ответа

СРВ определяют как расстояние, которое проходит импульс по нервному волокну за единицу времени, и выражают в метрах в секунду (м/с). Время между подачей электрического стимула и началом М-ответа называется латентностью М-ответа.
СРВ снижается при демиелинизации (например, при демиелинизирующих ПНП), так как на участках разрушения миелиновой оболочки импульс распространяется не сальтаторно, а последовательно, как в безмиелиновых волокнах, что вызывает увеличение латентности М-ответа.

Латентность М-ответа зависит от расстояния между стимулирующим и отводящим электродами, поэтому при стимуляции в стандартных точках латентность зависит от роста пациента. Вычисление СРВ позволяет избежать зависимости результатов исследования от роста пациента.

СРВ на участке нерва вычисляют путем деления расстояния между точками стимуляции на разность латентностей М-ответов в этих точках: $V=(D_2-D_1)/ (L_2-L_1)$, где V - скорость проведения по двигательным волокнам; D_2 - дистанция для второй точки стимуляции (расстояние между катодом стимулирующего электрода и активным отводящим электродом); D_1 - дистанция для второй точки стимуляции (расстояние между катодом стимулирующего электрода и активным отводящим электродом); D_2-D_1 отражает расстояние между точками стимуляции; L_1 - латент-ность в первой точке стимуляции; L_2 - латентность во второй точке стимуляции.

Снижение СРВ является маркером процесса полной или сегментарной демиелинизации нервных волокон при невропатиях, ПНП, таких как острая и хроническая демиелинизирующие ПНП (ХВДП), наследственные ПНП (болезнь Шарко-Мари-Тута, кроме ее аксональных форм), диабетическая ПНП (ДПН), компрессия нерва (туннельные синдромы, травмы). Определение СРВ позволяет выяснить, на каком

участке нерва (дистальном, среднем или проксимальном) имеют место патологические изменения.

Резидуальная латентность

Резидуальной латентностью называют рассчитываемое время прохождения импульса по терминалям аксонов. На дистальном отрезке аксоны двигательных волокон ветвятся на терминали. Так как терминали не имеют миелиновой оболочки, СРВ по ним значительно ниже, чем по миелинизированным волокнам. Время между стимулом и началом М-ответа при стимуляции в дистальной точке складывается из времени прохождения по миелинизированным волокнам и времени прохождения по терминалям аксона.
Чтобы вычислить время прохождения импульса по терминалям, нужно из дистальной латентности в первой точке стимуляции вычесть время прохождения импульса по миелинизированной части. Это время можно рассчитать, приняв допущение, что СРВ на дистальном участке приблизительно равна СРВ на сегменте между первой и второй точками стимуляции.

Формула расчета резидуальной латентности: $R=L-(D:V_{1-2})$, где R - резидуальная латентность; L - дис-тальная латентность (время от стимула до начала М-ответа при стимуляции в дистальной точке); D - дистанция (расстояние между активным отводящим электродом и катодом стимулирующего электрода); V_{1-2} - СРВ на сегменте между первой и второй точками стимуляции.

Изолированное увеличение резидуальной латент-ности на одном из нервов считают признаком туннельного синдрома. Наиболее частый туннельный синдром для срединного нерва - запястный туннельный синдром; для локтевого - синдром канала Гийона; для большеберцового - тарзальный туннельный синдром; для малоберцового - сдавление на уровне тыла стопы.

Увеличение резидуальных латентностей на всех исследуемых нервах характерно для невропатий демиелинизирующего типа.

Критерии нормальных значений

В клинической практике удобно использовать нижние границы нормы для амплитуды М-ответа и СРВ и верхние границы нормы для резидуаль-ной латентности и порога вызывания М-ответа (табл. 2.16).

Таблица 2.16. Нормальные значения параметров исследования проводящей функции моторных нервов

Показатели	**Длинные нервы верхних конечностей**	**Длинные нервы нижних конечностей**
Амплитуда М-ответа	>3,5 мВ (срединный, лучевой), >6,0 мВ (локтевой)	>3,5 мВ

Источник KingMed

СРВ	>50 м/с	>40 м/с
Резидуальная латентность	<2,5 мс	<3,0 мс
Порог вызывания М-ответа	<15 мА (200 мс)	<20 мА (200 мс)

В норме амплитуда М-ответа несколько выше в дистальных точках стимуляции, в проксимальных точках М-ответ несколько растягивается и десинхронизируется, что приводит к некоторому увеличению его длительности и снижению амплитуды (не более чем на 15%). СРВ по нервам немного выше в проксимальных точках стимуляции.

Клиническая значимость анализируемых показателей

Снижение СРВ, амплитуды и десинхронизация (увеличение длительности) М-ответа свидетельствуют о поражении нерва. Исследование СРВ по двигательным волокнам позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз и провести дифференциальную диагностику при таких заболеваниях, как туннельные синдромы, аксональные и демиелинизирующие ПНП, мононевропатии, наследственные ПНП.

Электромиографические критерии поражения нерва демиелинизирующего характера. Классические примеры демиелинизирующих невропатий - острая и хроническая воспалительные демиелини-зирующие ПНП, диспротеинемические невропатии, наследственная моторно-сенсорная невропатия (НМСН) I типа.

Основные критерии демиелинизирующих ПНП:

• увеличение длительности и полифазия М-ответа при нормальной амплитуде;

• снижение СРВ по моторным и сенсорным аксонам периферических нервов;

• «рассыпной» характер F-волн;

• наличие блоков проведения возбуждения.

Электромиографические критерии поражения нерва аксонального характера.Классическими примерами аксональных невропатий считают большинство токсических (в том числе и лекарственных) невропатий, НМСН II типа (аксональный тип болезни Шарко-Мари-Тута).

Основные критерии аксональных ПНП:

• снижение амплитуды М-ответа;

• нормальные значения СРВ по моторным и сенсорным аксонам периферических нервов.

При сочетании демиелинизирующих и аксональ-ных признаков констатируют аксонально-демиели-низирующий тип поражения. Наиболее резкое снижение СРВ по

периферическим нервам наблюдают при наследственных ПНП. При синдроме Русси-Леви СРВ может снижаться до 7-10 м/с, при болезни Шарко-Мари-Тута - до 15-20 м/с. При приобретенных ПНП степень снижения СРВ различна в зависимости от характера заболевания и степени патологии нервов. Наиболее выраженное снижение скоростей (до 40 м/с на нервах верхних конечностей и до 30 м/с на нервах нижних конечностей) наблюдают при демиелинизи-рующих ПНП, при которых процессы демиелиниза-ции нервного волокна превалируют над поражением аксона: при хронической демиелинизирующей и острой демиелинизирующей ПНП [синдром Гийена-Барре (СГБ), синдром Миллера-Фишера].
Для преимущественно аксональных ПНП (например, токсических: уремической, алкогольной, диабетической, лекарственной и др.) характерна нормальная или незначительно сниженная СРВ при резко выраженном снижении амплитуды М-ответа. Чтобы установить диагноз ПНП, необходимо исследовать не менее трех-четырех нервов конечностей, однако на практике нередко приходится исследовать большее количество (шесть и более) нервов.

Увеличение длительности М-ответа служит дополнительным доказательством демиелинизирующих процессов в исследуемом нерве. Наличие блоков проведения возбуждения характерно для туннельных синдромов, а также для мультифокальной моторной невропатии с блоками проведения возбуждения.

Изолированное поражение одного нерва позволяет думать о мононевропатии, в том числе о туннельном синдроме. При радикулопатиях в начальных стадиях проводящая функция моторных нервов часто остается сохранной. При отсутствии адекватного лечения в течение 2-3 мес постепенно снижается амплитуда М-ответа, может повыситься порог его вызывания при сохранной СРВ.

Снижение амплитуды М-ответа при прочих абсолютно нормальных показателях требует расширения диагностического поиска и рассмотрения возможности первично-мышечного заболевания или заболевания мотонейронов спинного мозга, что можно определить только с помощью игольчатой ЭМГ.

2.5.3.3. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОВОДЯЩЕЙ ФУНКЦИИ СЕНСОРНЫХ НЕРВОВ

СРВ по сенсорным волокнам определяют с помощью регистрации потенциала действия афферентного (чувствительного) нерва в ответ на его «чрескожную» электрическую стимуляцию. Методики регистрации СРВ по сенсорным и двигательным волокнам имеют много общего, в то же время между ними существует важное патофизиологическое различие: при исследовании моторных волокон регистрируют рефлекторный ответ мышцы, а при исследовании сенсорных волокон - потенциал возбуждения чувствительного нерва.
Существует два способа проведения исследования: ортодромный, при котором стимулируют дистальные отделы нерва, а сигналы регистрируют в проксимальных

точках, и антидромный, при котором регистрацию проводят дистальнее точки стимуляции. В клинической практике чаще используется антидромный способ как более простой, хотя и менее точный.

Методика

Положение больного, температурный режим, используемые электроды аналогичны таковым при исследовании функции моторных волокон. Можно использовать и специальные пальцевые электроды для исследования сенсорных волокон. При регистрации с нервов рук активный электрод накладывают на проксимальную фалангу II или III (для срединного нерва) либо V пальца (для локтевого нерва), референтный электрод располагается на дистальной фаланге того же пальца (рис. 2.124, см. цв. вклейку).

Положение заземляющего и стимулирующего электродов аналогично таковому при исследовании моторных волокон. При регистрации сенсорного ответа икроножного нерва активный электрод располагают на 2 см ниже и на 1 см кзади от латеральной лодыжки, референтный электрод - на 3-5 см дистальнее, стимулирующий электрод - по ходу икроножного нерва на заднелатеральной поверхности голени. При правильном расположении стимулирующего электрода больной ощущает иррадиацию электрического импульса по латеральной поверхности стопы. Заземляющий электрод располагается на голени дис-тальнее стимулирующего.

Сенсорный ответ значительно ниже по амплитуде (для локтевого нерва - 6-30 мкВ, в то время как моторный ответ - 6-16 мВ). Порог возбуждения толстых чувствительных волокон ниже, чем более тонких моторных, поэтому используют стимулы субпороговой (по отношению к моторным волокнам) интенсивности.

Наиболее часто исследуют срединный, локтевой, икроножный, реже - лучевой нерв. Наиболее значимые для клинической практики параметры:
• амплитуда сенсорного ответа;

• СРВ по сенсорным волокнам, латентность.

Амплитуда сенсорного ответа

Амплитуду сенсорного ответа измеряют по методу «пик-пик» (максимум негативной - минимум позитивной фазы). Нарушение функции аксона характеризуется снижением амплитуды сенсорного ответа либо его полным выпадением.

Скорость распространения возбуждения и латентность

Как и при исследовании моторных волокон, латент-ность измеряют от артефакта стимула до начала ответа. СРВ рассчитывают так же, как и при исследовании моторных волокон. Снижение СРВ указывает на демиелинизацию.

Нормальные значения

В клинической практике удобно анализировать результаты относительно нижней границы нормальных значений (табл. 2.17).

Таблица 2.17. Нижние границы нормальных значений амплитуды и скорости распространения возбуждения сенсорного ответа

Нерв	Амплитуда, мкВ	СРВ, м/с
N. medianus	>6	>50
N. ulnaris	>6	>50
N. suralis	>5	>40

Клиническая значимость анализируемых показателей

Как и при исследовании моторных волокон, снижение СРВ характерно для демиелинизирующих, а снижение амплитуды - для аксональных процессов. При выраженной гипестезии сенсорный ответ иногда зарегистрировать не удается.

Сенсорные нарушения выявляют при туннельных синдромах, моно- и ПНП, радикулопатиях и др. Например, для запястного туннельного синдрома характерным считают изолированное снижение дис-тальной СРВ по срединному сенсорному нерву при нормальной скорости на уровне предплечья и по локтевому нерву. При этом в начальных стадиях СРВ снижается, но амплитуда остается в пределах нормы. При отсутствии адекватного лечения амплитуда сенсорного ответа также начинает снижаться. Для сдавления локтевого нерва в канале Гийона характерно изолированное снижение дистальной скорости по сенсорным волокнам локтевого нерва. Генерализованное снижение СРВ по сенсорным нервам характерно для сенсорной ПНП. Часто оно сочетается со снижением амплитуды сенсорного ответа. Равномерное уменьшение СРВ ниже 30 м/с характерно для наследственных ПНП.

Наличие анестезии/гипестезии при нормальной проводящей функции сенсорных волокон позволяет заподозрить более высокий уровень поражения (корешковый или центральный генез). В этом случае уточнить уровень сенсорных нарушений можно с помощью ССВП.

И.А. Скворцов и соавт. (1976) предложили метод определения СРВ по чувствительным и двигательным волокнам срединного нерва при однократной стимуляции его с применением парных регистрирующих и стимулирующих электродов.

Комплексное исследование СРВс и СРВм позволяет дифференцировать преимущественное поражение сенсорных и моторных волокон. Для этого введено понятие мотосенсорного коэффициента (Км/с), который вычисляется по формуле:

$$\text{Км/с}=\frac{\text{СРВм}\times 100}{\text{СРВс}}.$$

В норме он равен 90-100%. Увеличение Км/с говорит о преимущественно диссоциированном снижении СРВс, уменьшение коэффициента указывает на преобладание двигательного поражения.

Увеличение мотосенсорного коэффициента свидетельствует о преимущественном (диссоциированном) повышении СРВ по двигательным волокнам или преимущественном снижении СРВ по чувствительным волокнам. Снижение мотосенсорного коэффициента, наоборот, указывает на преимущественное повышение СРВс или понижение СРВм. Сопоставление величины мотосенсорного коэффициента с абсолютными показателями СРВ по двигательным и чувствительным волокнам позволяет получить объективное представление о соотношении СРВм и СРВс.

Коэффициент асимметрии определяется как отношение разности величины СРВ по одноименным нервам левой и правой конечностей к наименьшему из этих показателей, выраженное в процентах:

$$\text{К}_{\text{ас}}-(\text{СРВ}_{max}-\text{СРВ}_{min})\times 100\%:\text{СПИ}_{min},$$

где СРВ_{max} - наибольшая СРВ на одной из сторон; СРВ_{min} - меньшая скорость на другой стороне.

2.5.3.4. ИССЛЕДОВАНИЕ F-ВОЛНЫ

F-волна (F-ответ) - суммарный потенциал действия ДЕ мышцы, возникающий при электрическом раздражении смешанного нерва. Наиболее часто F-волны анализируют при исследовании срединного, локтевого, малоберцового, большеберцового нервов.

Методика

Во многом техника регистрации аналогична таковой при исследовании проводящей функции моторных волокон. В процессе исследования моторных волокон после регистрации М-ответа в дистальной точке стимуляции исследователь переключается в приложение регистрации F-волны, при тех же параметрах стимула записывает F-волны, после чего продолжает исследование моторных волокон в остальных точках стимуляции.

F-волна имеет небольшую амплитуду (обычно до 500 мкВ). При стимуляции периферического нерва в дистальной точке на экране монитора появляется М-ответ с

латентностью 3-7 мс, F-ответ имеет латентность около 26-30 мс для нервов рук и около 48-55 мс для нервов ног (рис. 2.125). Стандартное исследование включает в себя регистрацию 20 F-волн.

Диагностически значимые показатели F-волны:

• латентность (минимальная, максимальная и средняя);

• диапазон скоростей распространения F-волн;

• феномен «рассыпанных» F-волн;

• амплитуда F-волны (минимальная и максимальная);

• отношение средней амплитуды F-волны к амплитуде М-ответа, феномен «гигантских» F-волн;

• блоки (процент выпадения) F-волн, то есть количество стимулов, оставшихся без F-ответа;

• повторные F-волны.

Латентность, диапазон скоростей распространения F-волн, «рассыпанные» F-волны

Латентность измеряют от артефакта стимула до начала F-волны. Поскольку латентность зависит от длины конечности, удобно пользоваться диапазоном скоростей распространения F-волн. Расширение диапазона скоростей в сторону низких величин указывает на замедление проведения по отдельным нервным волокнам, что может являться ранним признаком демиелинизирующего процесса. При этом часть F-волн может иметь нормальную латентность. Расчет СРВ по F-волне:

$V=2\times D:(LF-LM-1\text{ мс})$,

где V - СРВ, определенная с помощью F-волны; D - дистанция, измеряемая от точки под катодом стимулирующего электрода до остистого отростка соответствующего позвонка; LF - латентность F-волны; LM - латентность М-ответа; 1 мс - время центральной задержки импульса.

При выраженном демиелинизирующем процессе часто выявляют феномен «рассыпанных» F-волн (рис. 2.126), а в самых поздних стадиях возможно полное их выпадение. Причиной «рассыпанных» F-волн считают наличие множественных очагов демиелинизации по ходу нерва, которые могут стать своего рода «отражателями» импульса.

Доходя до очага демиелинизации, импульс не распространяется дальше антидромно, а отражается и ортодромно распространяется к мышце, вызывая сокращение мышечных волокон. Феномен «рассыпанных» F-волн является маркером

невритического уровня поражения и почти не встречается при нейро-нальных или первично-мышечных заболеваниях.

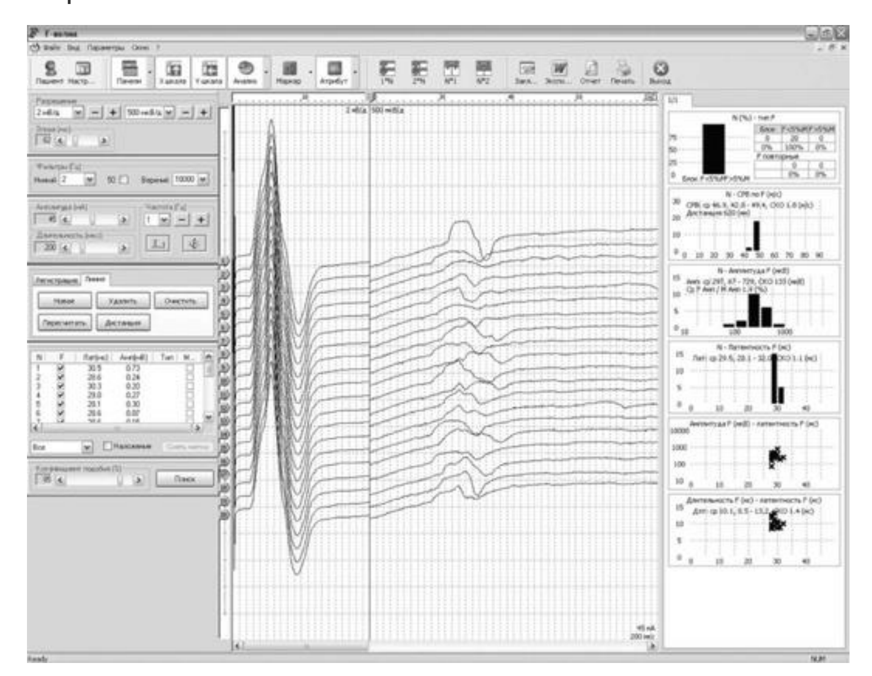


Рис. 2.125. Регистрация F-волны с локтевого нерва здорового человека. М-ответ зарегистрирован при усилении 2 мВ/д, его амплитуда - 10,2 мВ, латентность - 2,0 мс; F-волны зарегистрированы при усилении 500 мкВ/д, средняя латентность составляет 29,5 мс (28,1-32,0 мс), амплитуда - 297 мкВ (67-729 мкВ), скорость распространения возбуждения, определенная методом F-волн, - 46,9 м/с, диапазон скоростей - 42,8-49,4 м/с

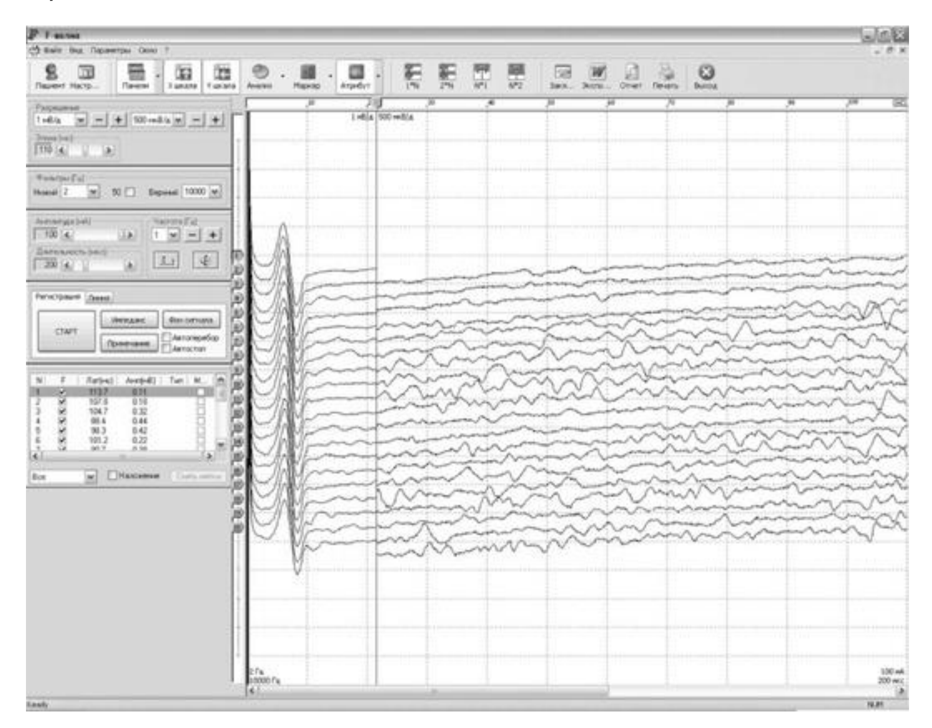


Рис. 2.126. Феномен «рассыпанных» F-волн. Исследование проводящей функции малоберцового нерва у больного (54 лет) с диабетической полиневропатией. Разрешение области М-ответа - 1 мВ/д, области F-волн - 500 мкВ/д, развертка - 10 мс/д.

Определить диапазон скорости распространения возбуждения в данном случае не представляется возможным

2.5.3.5. АМПЛИТУДА F-ВОЛН, ФЕНОМЕН «ГИГАНТСКИХ» F-ВОЛН

В норме амплитуда F-волны составляет менее 5% амплитуды М-ответа в данной мышце. Обычно амплитуда F-волны не превышает 500 мкВ. Амплитуду F-волн измеряют «от пика до пика». При реиннер-вации F-волны укрупняются. Диагностически значимым считают отношение средней амплитуды F-волны к амплитуде М-ответа. Повышение амплитуды F-волны более чем на 5% амплитуды М-ответа (крупные F-волны) указывает на процесс реиннервации в мышце.

Диагностическую значимость имеет также появление так называемых гигантских F-волн амплитудой более 1000 мкВ, отражающих степень выраженной реиннервации в мышце. «Гигантские» F-волны чаще всего наблюдают при заболеваниях мотонейронов спинного мозга (рис. 2.127), хотя они могут появляться и при невральной патологии, протекающей с выраженной реиннервацией.

Выпадение F-волн

Выпадением F-волны называют ее отсутствие на линии регистрации. Причиной выпадения F-волны может быть поражение как нерва, так и мотонейрона. В норме допустимо выпадение 5-10% F-волн. Полное выпадение F-волн свидетельствует о наличии выраженной патологии (в частности, оно возможно в поздних стадиях заболеваний при выраженных мышечных атрофиях).

Повторные F-волны

В норме вероятность ответа одного и того же мотонейрона крайне мала. При уменьшении количества мотонейронов и изменении их возбудимости (одни мотонейроны становятся гипервозбудимыми, другие, наоборот, отвечают только на сильные раздражители) существует вероятность, что один и тот же мотонейрон будет отвечать многократно, поэтому появляются F-волны одинаковой латентности, формы и амплитуды, называемые повторными. Второй причиной появления повторных F-волн является повышение мышечного тонуса.

Нормальные значения

У здорового человека принято считать допустимым, если появляется до 10% выпадений, «гигантских» и повторных F-волн. При определении диапазона скоростей минимальная скорость не должна быть ниже 40 м/с для нервов рук и 30 м/с для нервов ног (табл. 2.18). «Рассыпанных» F-волн и полного выпадения F-волн в норме не наблюдают.

Таблица 2.18. Нормальные значения амплитуды и скорости распространения F-волн

Параметр	Для нервов ног	Для нервов рук
Скорость распространения	>30 м/с	>40 м/с

Амплитуда минимальная Амплитуда максимальная	>50 мкВ Не более 10% «крупных» F-волн

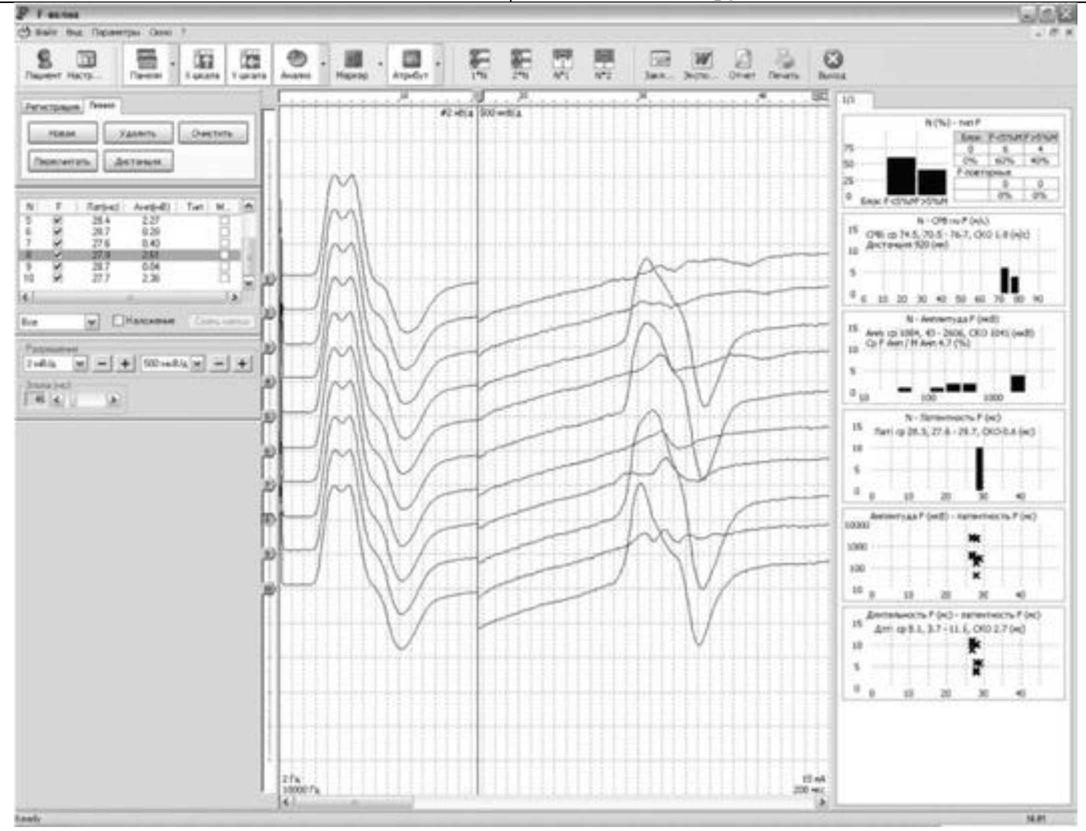


Рис. 2.127. «Гигантские» F-волны. Исследование локтевого нерва больного (48 лет) с боковым амиотрофическим склерозом. Разрешение области М-ответа - 2 мВ/д, области F-волн - 500 мкВ/д, развертка - 1 мс/д. Средняя амплитуда F-волн составляет 1084 мкВ (43-2606 мкВ). Диапазон скоростей в норме (71-77 м/с)

Нормальные значения минимальных латентно-стей F-волн в зависимости от роста представлены в табл. 2.19.

При острой демиелинизирующей ПНП, как правило, обнаруживают лишь нарушение проведения F-волн, при хронической - F-волны могут отсутствовать (блоки F-волн). Частые повторные F-волны наблюдают при поражении мотонейронов спинного мозга. Особенно характерным для заболеваний мотонейронов является сочетание «гигантских» повторных F-волн и их выпадений. Еще один признак поражения мотонейронов - появление большого количества «гигантских» F-волн. Наличие крупных F-волн указывает на наличие реиннервационного процесса в мышце.

Несмотря на высокую чувствительность F-волн, этот метод можно использовать только в качестве дополнительного (в совокупности с данными исследования проводящей функции периферических нервов и игольчатой ЭМГ).

Клиническая значимость

Расширение диапазона СРВ, определяемой методом F-волн, и соответственно удлинение латентностей F-волн, феномен «рассыпанных» F-волн позволяют предположить наличие демиелинизирующего процесса.

2.5.3.6. ИССЛЕДОВАНИЕ Н-РЕФЛЕКСА

Н-рефлекс (Н-ответ) - суммарный потенциал действия ДЕ мышцы, возникающий при слабом раздражении электрическим током афферентных нервных волокон, идущих из этой мышцы. Возбуждение передается по афферентным волокнам нерва через задние корешки спинного мозга на вставочный нейрон и на мотонейрон, а затем через передние корешки по эфферентным нервным волокнам на мышцу.

Анализируемые показатели Н-ответа: порог вызывания, форма, отношение амплитуды Н-рефлекса к М-ответу, латентный период или скорость его рефлекторного ответа.

Таблица 2.19. Нормальные значения латентности F-волн, мс

Нерв	**150 см 160 см**		**170 см**	**180 см**	**190 см**
Срединный	25 26,5		28-28,5	29,6-30	31,1-32
Локтевой	25 26,8-27		28,5-29	30,2-31	32-33
Малоберцовый	43-43,5	46-47,8	49-52	51-56,2	54-60,5
Большеберцовый	41,2-44	45,4-48	49,6-53	53,8-57	58-62

Клиническая значимость. При поражении пирамидных нейронов порог вызывания Н-ответа снижается, а амплитуда рефлекторного ответа резко повышается. Причиной отсутствия или снижения амплитуды Н-ответа могут быть патологические изменения в переднероговых структурах спинного мозга, афферентных или эфферентных нервных волокнах, задних или передних спинальных корешках нервов.

2.5.3.7. ИССЛЕДОВАНИЕ МИГАТЕЛЬНОГО РЕФЛЕКСА

Blink рефлекс (от англ. blink - мигать, щуриться) является биоэлектрическим аналогом роговичного рефлекса. Рефлекторная дуга включает в себя волокна тройничного нерва (первая ветвь), чувствительное ядро тройничного нерва, ядро лицевого нерва, ствол лицевого нерва, мышцы, окружающие глаз.

Мигательный (орбикулярный, тригеминофациаль-ный) рефлекс - суммарный потенциал действия, возникающий в обследуемой мышце лица (например, *m. orbicularis oculi)* при электрическом раздражении афферентных нервных волокон одной из ветвей *n. trigemeni* - I, II или III. Как правило, регистрируют два вызванных рефлекторных ответа: первый - с латентным периодом около 12 мс (моносинаптический, аналог Н-рефлекса), второй - с латентным периодом около 34 мс (экстероцептивный, с полиси-наптическим распространением возбуждения в ответ на раздражение).

При нормальной СРВ по лицевому нерву увеличение времени рефлекторного мигательного ответа по одной из ветвей нерва указывает на ее поражение, а его увеличение по всем трем ветвям нерва свидетельствует о поражении узла или ядра.

С помощью исследования можно провести дифференциальную диагностику между повреждением лицевого нерва в костном канале (в этом случае рефлекторный мигательный ответ будет отсутствовать) и его поражением после выхода из шилососцевидного отверстия. Компоненты их выпадения имеют более четкие значения для диагностики поражения ядра лицевого нерва, а также поражения тройничного нерва.

2.5.3.8. ИССЛЕДОВАНИЕ БУЛЬБОКАВЕРНОЗНОГО РЕФЛЕКСА

Бульбокавернозный рефлекс - суммарный потенциал действия, возникающий в обследуемой мышце промежности при электрическом раздражении афферентных нервных волокон *n. pudendus.*

Рефлекторная дуга бульбокавернозного рефлекса проходит через крестцовые сегменты спинного мозга на уровне S_1-S_4, афферентные и эфферентные волокна находятся в стволе полового нерва. При исследовании функции рефлекторной дуги можно получить представление о спинальном уровне иннервации сфинктеров, мышц промежности, а также выявить расстройства регуляции половой функции у мужчин. Исследование бульбокавернозного рефлекса применяют у больных, страдающих половой дисфункцией и тазовыми расстройствами.

2.5.3.9. ИССЛЕДОВАНИЕ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ (ДЕКРЕМЕНТ-ТЕСТ)

Нарушения синаптической передачи могут быть обусловлены пресинаптическими и постсинаптическими процессами (повреждение механизмов синтеза медиатора и его выделения, нарушение его действия на постсинаптическую мембрану и т.п.). Декремент-тест - электрофизиологический метод, с помощью которого оценивают состояние нервно-мышечной передачи, основанный на том, что в ответ на ритмическую стимуляцию нерва выявляют феномен снижения амплитуды М-ответа (ее декремента).

Исследование позволяет определить тип нарушения нервно-мышечной передачи, оценить тяжесть поражения и его обратимость в процессе фармакологических тестов (проба с неостигмина метилсульфатом), а также эффективность лечения.

Показания

Подозрение на миастению и миастенические синдромы. Многообразие клинических форм миастении, ее частая сочетаемость с тиреоидитом, опухолями, полимиозитом и другими аутоиммунными процессами, широкие вариации эффективности применения

одних и тех же вмешательств у различных больных делают этот метод обследования чрезвычайно важным в системе функциональной диагностики.

Методика

Положение пациента, температурный режим и принципы наложения электродов аналогичны таковым при исследовании проводящей функции моторных нервов.

Исследование нервно-мышечной передачи проводят в клинически более слабой мышце, так как в интактной мышце нарушение нервно-мышечной передачи либо отсутствует, либо выражено минимально. При необходимости декремент-тест можно выполнить в различных мышцах верхних и нижних конечностей, лица и туловища, однако на практике исследование чаще всего проводится в дельтовидной мышце (стимуляция подмышечного нерва в точке Эрба). Если сила в дельтовидной мышце сохранна (5 баллов), но присутствует слабость мимической мускулатуры, необходимо тестировать круговую мышцу глаза. При необходимости декремент-тест выполняют в мышце, отводящей мизинец кисти, трехглавой мышце плеча, двубрюшной мышце и др.

В начале исследования, чтобы установить оптимальные параметры стимуляции, стандартным способом регистрируют М-ответ выбранной мышцы. Затем проводят непрямую электрическую низкочастотную стимуляцию нерва, иннервирующего исследуемую мышцу, с частотой 3 Гц. Используют пять стимулов и в последующем оценивают наличие декремента амплитуды последнего М-ответа по отношению к первому.
После выполнения стандартного декремент-теста проводят пробы с оценкой постактивационного облегчения, постактивационного истощения (тета-низация) и фармакологические пробы.

Интерпретация результатов

При ЭМГ-обследовании у здорового человека стимуляция частотой 3 Гц не выявляет декремента амплитуды (площади) М-ответа мышцы вследствие большого запаса надежности нервно-мышечной

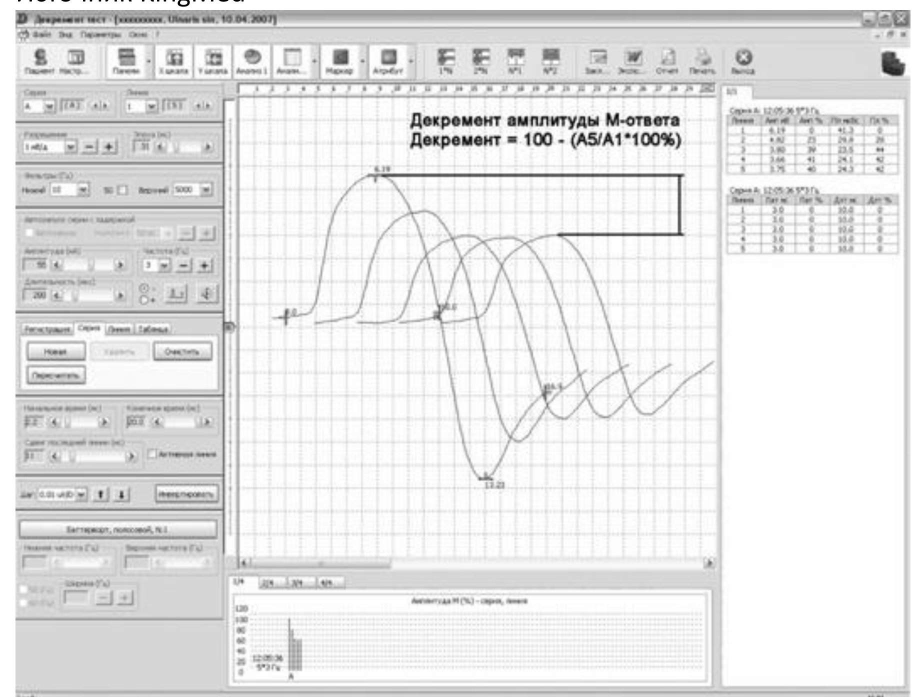


Рис. 2.128. Декремент-тест: исследование нервно-мышечной передачи у больной (27 лет) с миастенией (генерализованная форма). Ритмическая стимуляция подмышечного нерва с частотой 3 Гц, регистрация с дельтовидной мышцы (сила мышцы 3 балла). Разрешение - 1 мВ/д, развертка - 1 мс/д. Исходная амплитуда М-ответа 6,2 мВ (норма более 4,5 мВ)

передачи, то есть амплитуда суммарного потенциала остается стабильной в течение всего периода стимуляции.

Если надежность нервно-мышечной передачи уменьшается, выключение мышечных волокон из суммарного М-ответа проявляется снижением амплитуды (площади) последующих М-ответов в серии импульсов по отношению к первому, то есть декрементом М-ответа (рис. 2.128). Для миастении характерен декремент амплитуды М-ответа более 10% при его нормальной исходной амплитуде. Декремент обычно соответствует степени снижения мышечной силы: при силе мышцы 4 балла он составляет 15-20%, 3 балла - 50%, 1 балл - до 90%. Если при силе мышцы 2 балла декремент незначителен (12-15%), диагноз миастении нужно поставить под сомнение.

Для миастении также типична обратимость нарушений нервно-мышечной передачи: после введения неостигмина метилсульфата отмечают увеличение амплитуды М-ответа и/или уменьшение блока нервно-мышечной передачи.

Выраженное повышение амплитуды М-ответа в период постактивационного облегчения позволяет заподозрить пресинаптический уровень поражения, в данном случае проводят пробу с тетанизацией (стимуляция серией из 200 стимулов частотой 40-50 Гц) в мышце, отводящей мизинец кисти, которая выявляет инкремент амплитуды М-ответа. Инкремент амплитуды М-ответа более +30% патогномоничен для пре-синаптического уровня поражения.

2.5.3.10. ИГОЛЬЧАТАЯ ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЯ

Игольчатая ЭМГ включает следующие основные методики:
- стандартную игольчатую ЭМГ;
- ЭМГ одиночного мышечного волокна;
- макро-ЭМГ;

• сканирующую ЭМГ.

Стандартная игольчатая электромиография

Игольчатая ЭМГ - инвазивный метод исследования, осуществляемый с помощью вводимого в мышцу концентрического игольчатого электрода. Игольчатая ЭМГ позволяет оценить периферический нейромотор-ный аппарат: морфофункциональную организацию ДЕ скелетных мышц, состояние мышечных волокон (наличие или отсутствие их спонтанной активности), а при динамическом наблюдении - оценить эффективность проводимого лечения, динамику патологического процесса и прогноз заболевания.

Показания

Заболевания мотонейронов спинного мозга (БАС, спинальные амиотрофии, полиомиелит и постпо-лиомиелитический синдром, сирингомиелия и др.), миелопатии, радикулопатии, различные невропатии (аксональные и демиелинизирующие), миопа-тии, воспалительные заболевания мышц (полимиозит и дерматомиозит), центральные двигательные расстройства, сфинктерные нарушения и ряд других ситуаций, когда необходимо объективизировать состояние двигательных функций и системы управления движением, оценить вовлечение в процесс различных структур периферического нейромоторного аппарата.

Противопоказания

Противопоказания к проведению игольчатой ЭМГ практически отсутствуют. Ограничением считают бессознательное состояние больного, когда он не может произвольно напрягать мышцу. Впрочем, и в этом случае можно определить наличие или отсутствие текущего процесса в мышцах (по наличию или отсутствию спонтанной активности мышечных волокон). С осторожностью следует проводить игольчатую ЭМГ в тех мышцах, в которых имеются выраженные гнойные раны, незаживающие язвы и глубокие ожоговые поражения.

Диагностическое значение

Стандартная игольчатая ЭМГ занимает центральное место среди электрофизиологических методов исследования при различных нервно-мышечных заболеваниях и имеет решающее значение в дифференциальной диагностике неврогенных и первично-мышечных заболеваний.

С помощью этого метода определяют выраженность денервации в мышце, иннервируемой пораженным нервом, степень его восстановления, эффективность реиннервации.

Игольчатая ЭМГ нашла свое применение не только в неврологии, но и в ревматологии, эндокринологии, спортивной и профессиональной медицине, в педиатрии, урологии,

гинекологии, хирургии и нейрохирургии, офтальмологии, стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ортопедии и ряде других медицинских отраслей.

Подготовка к исследованию

Специальной подготовки больного к исследованию не требуется. Так как при проведении игольчатой ЭМГ необходимо полное расслабление обследуемых мышц, ее проводят в положении пациента лежа. Больному обнажают обследуемые мышцы, укладывают его на спину (или живот) на удобную мягкую кушетку с регулируемым подголовником, информируют его о предстоящем обследовании и объясняют, как он должен напрягать и затем расслаблять обследуемые мышцы.

Методика

Исследование проводят с помощью концентрического игольчатого электрода, введенного в двигательную точку мышцы (допустимый радиус - не более 1 см для крупных мышц и 0,5 см для мелких). Желательно использовать одноразовые стерильные игольчатые электроды, которые вскрывают непосредственно перед исследованием мышцы и после обследования утилизируют. Многоразовые игольчатые электроды предварительно стерилизуют в автоклаве или с помощью других методов стерилизации согласно инструкции. Существуют электроды разной длины, но наиболее часто используют электроды длиной 25, 37-40, 50 мм, которые можно различить по разному цвету наконечника (соответственно зеленый, синий, красный).
Регистрируют потенциалы двигательных единиц (ПДЕ), генерируемые при минимальном произвольном напряжении мышцы, достаточном для идентификации отдельных ПДЕ. Если больной будет слишком сильно напрягать мышцу, на экране появится слишком много ПДЕ, и проанализировать каждый из них будет невозможно. ПДЕ регистрируют при усилении 200-500 мкВ и 5-10 мс на деление. При выборе ПДЕ для анализа необходимо соблюдать определенные правила их отбора: ПДЕ должен повторяться три и более раз в абсолютно одинаковой форме, время нарастания ПДЕ не должно превышать 500 мкс (т.е. ПДЕ должен иметь острый пик). Для определения функционального состояния мышцы необходимо набрать и проанализировать 20 различных ПДЕ из разных точек мышцы (в зоне ее двигательной точки).

После введения электрода в полностью расслабленную мышцу и каждый раз при его перемещении в мышце по определенной схеме следят за возможным появлением спонтанной активности, которую регистрируют при усилении 50 мкВ и 20 мс на деление. Проводят либо количественный анализ выявляемой спонтанной активности (подсчет числа потенциалов спонтанной активности в каждой мышце), который особенно важен при наблюдении за состоянием больного в динамике и при определении эффективности терапии, либо выявляют ее общую характеристику (выраженная, средней выраженности, единичная). При представлении полученных

результатов в таблице можно обозначать выраженность спонтанной активности крестиками, где «+» означает единичную спонтанную активность любого вида, «++» - средней выраженности, «+++» - выраженную.

В каждой точке мышцы отбирают не более четы-рех-пяти ПДЕ и анализируют их параметры: амплитуду (измеряется автоматически), длительность и поли-фазию ПДЕ.

Интерпретация результатов ДЕ является структурно-функциональным элементом скелетной мышцы. Ее образуют двигательный мотонейрон, находящийся в переднем роге серого вещества спинного мозга, его аксон, выходящий в виде миелинизированного нервного волокна в составе двигательного корешка, и группа мышечных волокон, образующих с помощью синапса контакт с лишенными миелиновой оболочки многочисленными разветвлениями этого аксона - терминалями (рис. 2.129).

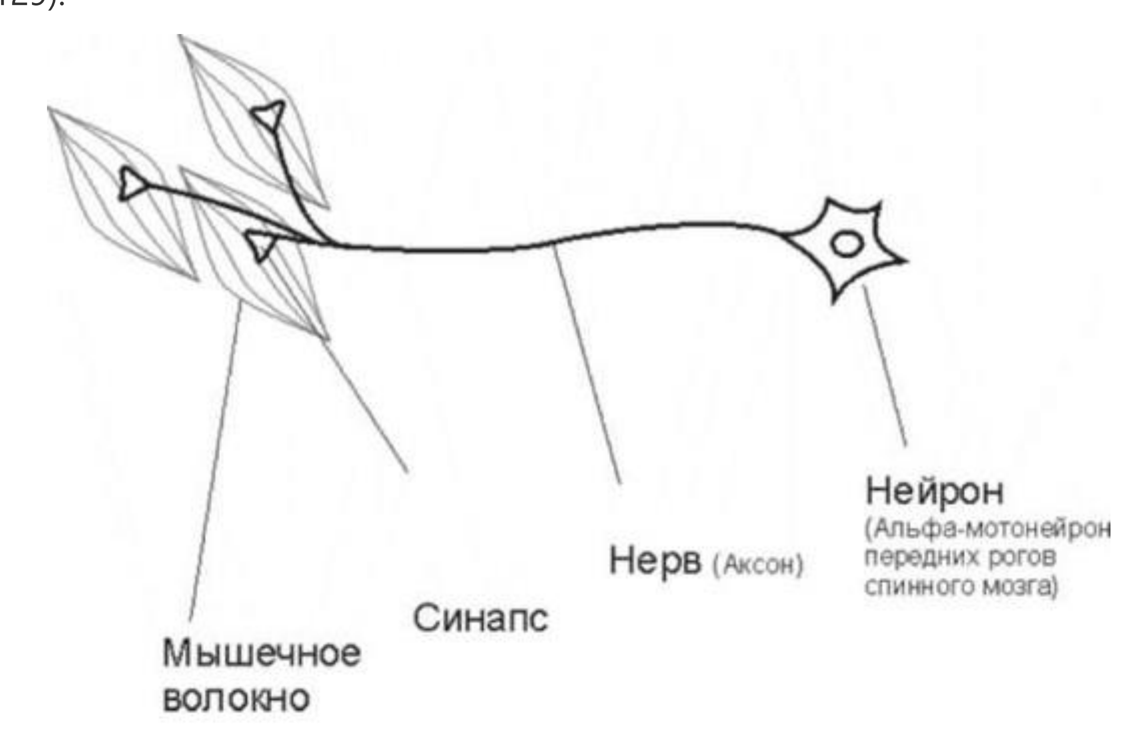


Рис. 2.129. Схематическое изображение двигательной единицы

Каждое мышечное волокно мышцы имеет свою собственную терминаль, входит в состав только одной ДЕ и имеет свой собственный синапс. Аксоны начинают интенсивно ветвиться на уровне нескольких

сантиметров до мышцы, чтобы обеспечить иннервацию каждого мышечного волокна, входящего в состав данной ДЕ. Мотонейрон генерирует нервный импульс, который передается по аксону, усиливается в синапсе и вызывает сокращение всех мышечных волокон, принадлежащих данной ДЕ по принципу «все или ничего». Суммарный биоэлектрический потенциал, регистрируемый при таком сокращении мышечных волокон, и называется потенциалом двигательной единицы.

2.5.3.11. ПОТЕНЦИАЛЫ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ЕДИНИЦ

Суждение о состоянии ДЕ скелетных мышц человека получают на основании анализа средних величин длительности (основной параметр) и амплитуды 20 ПДЕ. Форма ПДЕ оценивается с точки зрения их полифазии. Каждый ПДЕ формируется в результате алгебраического сложения потенциалов всех мышечных волокон, входящих в состав ДЕ, которая функционирует как единое целое.

При распространении волны возбуждения по мышечным волокнам по направлению к электроду на экране монитора появляется трехфазный потенциал: первое отклонение позитивное, затем идет быстрый негативный пик, а заканчивается потенциал третьим, вновь позитивным отклонением. Эти фазы могут иметь различные амплитуду, длительность и площадь, что зависит от того, как отводящая поверхность электрода расположена по отношению к мышечным волокнам центральной части регистрируемой ДЕ.

Параметры ПДЕ отражают размеры ДЕ, количество, взаимное расположение мышечных волокон и плотность их распределения в каждой конкретной ДЕ.

Длительность потенциалов двигательных единиц в норме

Основным параметром ПДЕ является его продолжительность, или длительность, измеряемая как время в миллисекундах от начала отклонения сигнала от осевой линии до полного возвращения к ней (рис. 2.130).

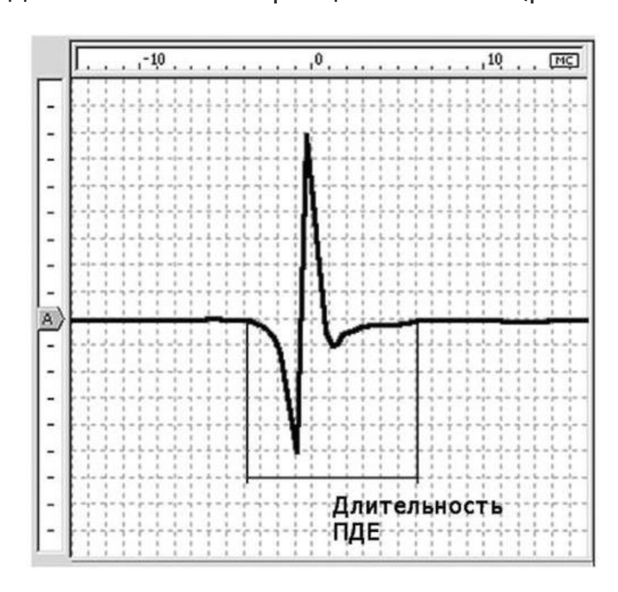


Рис. 2.130. Измерение длительности потенциалов двигательных единиц

Длительность ПДЕ у здорового человека зависит от мышцы и возраста. С возрастом длительность ПДЕ постепенно увеличивается. Чтобы создать унифицированные критерии нормы при исследовании ПДЕ, разработаны специальные таблицы нормальных средних величин длительности для разных мышц людей разного возраста. Фрагмент таких таблиц приведен в табл. 2.20.

Источник KingMed

Таблица 2.20. Средняя длительность потенциалов двигательных единиц в наиболее часто исследуемых мышцах здоровых людей, мс

Возраст, лет	*M. deltoldeus*	*M. extensor dlgltl comm.*	*M. abductor polllcls brevls*	*M. lnterosseus dorsalls*	*M. abductor dlgltl mlnlml manus*	*M. vastus laterals*	*M. tlblalls anterior*	*M. gastrocnemlus*
0	7,6	7,1	6,2	7,2	6,2	7,9	7,5	7,2
3	8,1	7,6	6,8	7,5	6,8	8,4	8,0	7,7
5	8,4	7,8	7,1	7,9	7,0	8,7	8,2	8,0
8	8,8	8,2	7,4	8,3	7,3	9,0	8,5	8,4
10	9,0	8,4	7,6	8,7	7,6	9,3	8,8	8,6
13	9,3	8,6	7,8	8,9	7,9	9,6	9,0	8,8
15	9,5	8,8	8,2	9,0	8,2	9,8	9,3	8,9
18	9,7	9,0	8,5	9,2	8,5	10,1	9,5	9,2
20	10,0	9,2	9,0	9,4	9,0	10,2	10,0	9,4
25	10,2	9,5	9,2	9,5	9,2	10,4	10,3	9,6
30	10,4	9,8	9,3	9,8	9,3	10,8	10,6	9,8
35	10,8	10,0	9,3	9,9	9,3	11,2	10,8	10,0
40	11,0	10,2	9,3	10,0	9,3	11,4	11,0	10,2
45	11,1	10,3	9,4	10,0	9,4	11,5	11,2	10,4
50	11,3	10,5	9,4	10,0	9,4	11,7	11,3	10,5
55	11,5	10,7	9,4	10,1	9,4	11,9	11,5	10,7
60	11,7	10,9	9,5	10,1	9,5	12,0	11,7	10,9
65	12,0	11,1	9,5	10,2	9,5	12,2	11,8	11,0
70	12,1	11,2	9,5	10,3	9,5	12,2	12,0	11,0
75	12,2	11,3	9,5	10,3	9,5	12,4	12,0	11,1
80	12,3	11,4	9,5	10,3	9,5	12,4	12,0	11,1

Мерой оценки состояния ДЕ в мышце является средняя длительность 20 различных ПДЕ, зарегистрированных в разных точках изучаемой мышцы. Полученную при исследовании среднюю величину сравнивают с соответствующим показателем, представленным в таблице, и вычисляют отклонение от нормы (в процентах). Среднюю длительность ПДЕ считают нормальной, если она укладывается в границы ±12% величины, приведенной в таблице (за рубежом средняя длительность ПДЕ считается нормальной, если она укладывается в границы ±20%, однако проведенные нами исследования не выявили такого отклонения от нормы ни у одного здорового человека).

Длительность потенциалов двигательных единиц при патологии

Основная закономерность изменения длительности ПДЕ в условиях патологии заключается в том, что она увеличивается при неврогенных заболеваниях и уменьшается при синаптической и первично-мышечной патологии.

Чтобы более тщательно оценить степень изменения ПДЕ в мышцах при различных поражениях периферического нейромоторного аппарата, для каждой мышцы используют гистограмму распределения ПДЕ по длительности, так как их средняя величина может находиться в границах нормальных отклонений при явной патологии мышцы, если, например, регистрируются ПДЕ уменьшенной и увеличенной длительности. В норме гистограмма имеет форму нормального распределения, максимум которой совпадает со средней длительностью ПДЕ для данной мышцы. При любой патологии периферического нейромоторного аппарата форма гистограммы

значительно меняется. Гистограмма распределения по длительности формируется автоматически во всех выпускаемых в настоящее время электромиографах.

Электромиографические стадии патологического процесса

На основании изменения длительности ПДЕ при заболеваниях мотонейронов спинного мозга, когда в относительно короткий срок можно проследить все происходящие в мышцах изменения, выделено шесть ЭМГ-стадий, отражающих общие закономерности перестройки ДЕ при ДРП, от самого начала заболевания до практически полной гибели мышцы (Гехт Б.М. и др., 1997; Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В., 2010).

При всех неврогенных заболеваниях происходит гибель большего или меньшего количества мотонейронов или их аксонов. Сохранившиеся мотонейроны иннервируют лишенные нервного контроля «чужие» мышечные волокна, тем самым увеличивая их количество в своих ДЕ. На ЭМГ этот процесс проявляется постепенным увеличением параметров потенциалов таких ДЕ. Весь цикл изменения гистограммы распределения ПДЕ по длительности при нейрональных заболеваниях условно укладывается в пять ЭМГ-стадий (рис. 2.131), отражающих процесс компенсаторной иннервации в мышцах. Такое разделение, хотя и является условным, но помогает понять и проследить все этапы развития ДРП в каждой конкретной мышце, так как каждая стадия отражает определенную фазу реиннервации и степень ее выраженности. Шестую стадию представлять в виде гистограммы нецелесообразно, так как она отражает конечный пункт «обратного» процесса, то есть процесс декомпенсации и разрушения ДЕ мышцы. Среди специалистов нашей страны эти стадии получили широкое распространение при диагностике различных нервно-мышечных заболеваний. Они включены в компьютерную программу отечественных электромиографов, что позволяет осуществлять автоматическое построение гистограмм с обозначением стадии процесса. Изменение стадии в ту или другую сторону при повторном обследовании больного показывает, каковы дальнейшие перспективы развития ДРП.

- **I стадия:** средняя длительность ПДЕ уменьшена на 13-20%. Эта стадия отражает самую начальную фазу заболевания, когда денервация уже началась, а процесс реиннервации электро-миографически еще не проявляется. Из состава некоторых ДЕ выпадает какая-то часть денер-вированных мышечных волокон, лишенных импульсного влияния по причине патологии либо мотонейрона, либо его аксона. Количество мышечных волокон в таких ДЕ уменьшается, что приводит к снижению длительности отдельных потенциалов. В I очень короткой стадии появляется некоторое количество более узких, чем в здоровой мышце, потенциалов, что вызывает небольшое уменьшение средней длительности. Гистограмма распределения ПДЕ начинает смещаться влево, в сторону меньших величин.

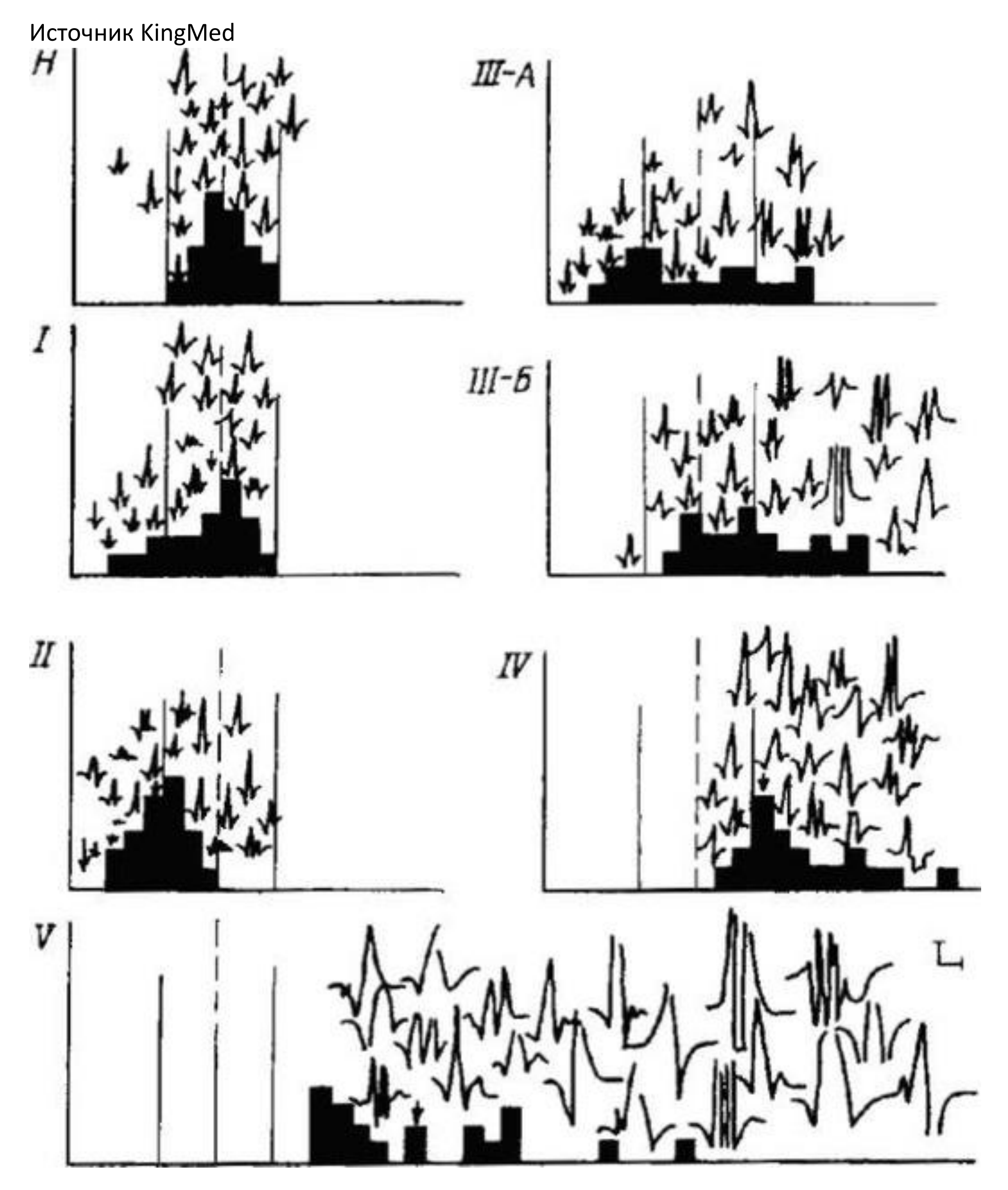


Рис. 2.131. Пять стадий денервационно-реиннервационного процесса в дельтовидной мышце больного с боковым амио-трофическим склерозом в процессе длительного наблюдения. Н (норма) - 20 потенциалов двигательных единиц и гистограмма их распределения по длительности в дельтовидной мышце здорового человека; I, II, IIIА, ШБ, IV, V - потенциалы двигательных единиц и гистограммы их распределения в соответствующей стадии электромиографии. По оси абсцисс - длительность потенциалов двигательных единиц, по оси ординат - количество потенциалов двигательных единиц данной длительности. Сплошные линии - границы нормы, прерывистые линии - средняя длительность потенциалов двигательных единиц в норме, стрелками указаны средние величины длительности потенциалов двигательных единиц в данной мышце больного в разные периоды обследования (последовательно от I до V стадии). Масштаб: по вертикали 500 мкВ, по горизонтали 10 мс

• **II стадия:** средняя длительность ПДЕ уменьшена на 21% и более. При ДРП эту стадию отмечают крайне редко и только в тех случаях, когда по каким-то причинам реиннервация не наступает или подавляется каким-то фактором (например, алкоголем, облучением и т.п.), а денервация, наоборот, нарастает и происходит массивная гибель мышечных волокон в ДЕ. Это приводит к тому, что большинство или практически все ПДЕ по длительности становятся меньше нормальных, в связи с чем средняя величина длительности продолжает уменьшаться. Гистограмма распределения ПДЕ значительно смещается в сторону меньших величин. I-II стадии отражают изменения в ДЕ, обусловленные уменьшением в них количества функционирующих мышечных волокон.

• **III стадия:** средняя длительность ПДЕ находится в границах ±20% нормы для данной мышцы. Эта стадия характеризуется появлением определенного количества потенциалов увеличенной длительности, в норме не выявляемых. Появление этих ПДЕ свидетельствует о начале реиннервации, то есть денервирован-ные мышечные волокна начинают включаться в состав других ДЕ, в связи с чем параметры их потенциалов увеличиваются. В мышце одновременно регистрируют ПДЕ как уменьшенной и нормальной, так и увеличенной длительности, количество укрупненных ПДЕ в мышце варьирует от одного до нескольких. Средняя величина длительности ПДЕ в III стадии может быть нормальной, но вид гистограммы отличается от нормы. Она не имеет форму нормального распределения, а «уплощена», растянута и начинает смещаться вправо, в сторону больших величин. Предложено разделять III стадию на две подгруппы - ША и ШБ. Они различаются лишь тем, что при стадии ША средняя длительность ПДЕ уменьшена на 1-20%, а при стадии ШБ она либо полностью совпадает со средней величиной нормы, либо увеличена на 1-20%. В стадии ШБ регистрируют несколько большее количество ПДЕ увеличенной длительности, чем на стадии ША. Практика показала, что такое деление третьей стадии на две подгруппы особого значения не имеет. Фактически III стадия просто означает появление первых ЭМГ признаков реиннерва-ции в мышце.

• **IV стадия:** средняя длительность ПДЕ увеличена на 21-40%. Эта стадия характеризуется увеличением средней длительности ПДЕ за счет появления, наряду с нормальными ПДЕ, большого количества потенциалов увеличенной длительности. ПДЕ уменьшенной длительности в данной стадии регистрируют крайне редко. Гистограмма смещена вправо, в сторону больших величин, ее форма различна и зависит от соотношения ПДЕ нормальной и увеличенной длительности.

• **V стадия:** средняя длительность ПДЕ увеличена на 41% и более. Эта стадия характеризуется наличием преимущественно крупных и «гигантских» ПДЕ, а ПДЕ нормальной длительности практически отсутствуют. Гистограмма значительно смещена вправо, растянута и, как правило, разомкнута. Эта стадия отражает

максимальный объем реиннервации в мышце, а также ее эффективность: чем больше гигантских ПДЕ, тем эффективнее реиннервация.

• **VI стадия:** средняя длительность ПДЕ находится в границах нормы или уменьшена более чем на 12%. Эта стадия характеризуется наличием измененных по форме ПДЕ (потенциалы разрушающихся ДЕ). Их параметры формально могут быть нормальными или сниженными, но форма ПДЕ изменена: потенциалы не имеют острых пиков, растянуты, округлены, время нарастания потенциалов резко увеличено. Эта стадия отмечается на последнем этапе декомпенсации ДРП, когда большая часть мотонейронов спинного мозга уже погибла и происходит интенсивная гибель остальных.

Декомпенсация процесса начинается с того момента, когда процесс денервации нарастает, а источников иннервации становится все меньше и меньше. На ЭМГ стадия декомпенсации характеризуется следующими признаками: параметры ПДЕ начинают уменьшаться, исчезают гигантские ПДЕ, интенсивность денервации и распада мышечных волокон резко нарастает, появляются признаки гибели многих рядом лежащих мышечных волокон [гигантские положительные острые волны (ПОВ)]. Эти признаки свидетельствуют о том, что в данной мышце мотонейроны исчерпали свои возможности к спраутингу в результате функциональной неполноценности и уже не способны осуществить полноценный контроль за своими мышечными волокнами. Вследствие этого количество мышечных волокон в ДЕ прогрессирующе сокращается, нарушаются механизмы проведения импульса, потенциалы таких ДЕ округляются, падает их амплитуда, уменьшается длительность. Построение гистограммы в этой стадии процесса нецелесообразно, поскольку она, так же как и средняя длительность ПДЕ, уже не отражает истинного состояния мышцы. Основной признак VI стадии - изменение формы всех ПДЕ, а ее конечный результат - замещение мышцы соединительной тканью.
ЭМГ-стадии можно использовать не только при неврогенных, но и при различных первично-мышечных заболеваниях, чтобы охарактеризовать глубину патологии мышцы. Но в этом случае ЭМГ-стадия отражает не ДРП, а выраженность патологии и называть ее следует «ЭМГ-стадией патологического процесса». При первично-мышечных заболеваниях, как правило, выявляют I и II стадии, но при прогрессирующих мышечных дистрофиях и полимиозите на определенном этапе болезни могут появляться резко полифазные ПДЕ увеличенной длительности, ПДЕ с сателлитами, что значительно увеличивает и среднюю ее величину, соответствующую III или даже IV ЭМГ стадии патологического процесса. Однако амплитуда таких ПДЕ повышена в незначительной степени в отличие от ПДЕ такой длительности, выявляемых при неврогенных заболеваниях.

Диагностическая значимость ЭМГ-стадий

• При нейрональных заболеваниях у одного и того же больного в разных мышцах часто обнаруживают различные ЭМГ-стадии - от III до V. Первую и особенно вторую стадию выявляют очень редко - в самом начале заболевания, и лишь в отдельных мышцах.

• При аксональных и демиелинизирующих заболеваниях чаще обнаруживают III и IV, реже - I, а II стадия может наблюдаться в самой начальной фазе демиелизирующего процесса, что иногда приводит к неправильной интерпретации результатов, расцениваемых обследователем как первично-мышечные изменения. При гибели значительного количества аксонов при длительно протекающей ХВДП в отдельных самых пораженных мышцах выявляют V стадию. • При первично-мышечных заболеваниях имеет место выпадение мышечных волокон из состава ДЕ вследствие какой-либо патологии мышцы: уменьшения диаметра мышечных волокон, их расщепления, фрагментации или другого их повреждения, сокращающего численность мышечных волокон в ДЕ или уменьшающего объем мышцы. Все это приводит к уменьшению (укорочению) длительности ПДЕ. Поэтому при большинстве первично-мышечных заболеваний, а также при патологии синапса (при миастении, миастенических синдромах) выявляют I и II стадии, при полимиозите - сначала только I и II, а при выздоровлении - III и даже IV стадии в случае вторичного вовлечения в процесс терминалей аксона. В последние годы значимость стадий значительно снизилась в связи с тем, что клиницистам-неврологам не известна сущность ЭМГ-стадий, и это непонимание постепенно свело на нет применение стадий при оценке результатов обследования.

Амплитуда потенциалов двигательных единиц

Амплитуда - вспомогательный, но очень важный параметр при анализе ПДЕ. Ее измеряют «от пика до пика», то есть от самой низкой точки позитивного до самой высокой точки негативного пика. При регистрации ПДЕ на экране их амплитуда определяется автоматически. В каждой мышце определяют среднюю и максимальную величину амплитуды.

Средние величины амплитуды ПДЕ в проксимальных мышцах здоровых людей в большинстве случаев составляют 500-700 мкВ, в дистальных - 600800 мкВ, при этом величина максимальной амплитуды не превышает 1500-1700 мкВ, и таких ПДЕ в мышце не должно быть более трех. Эти показатели весьма условны и могут в некоторой степени варьировать. У детей 8-12 лет средняя амплитуда ПДЕ, как правило, находится в пределах 300-400 мкВ, а максимальная не превышает 800 мкВ; у детей более старшего возраста эти показатели составляют 500 и 1000 мкВ соответственно. В мышцах лица амплитуда ПДЕ значительно ниже.

У спортсменов в тренированных мышцах регистрируют повышенную амплитуду ПДЕ, вызванную перестройкой ДЕ в связи с постоянной повышенной нагрузкой на мышцы. Поэтому повышение средней амплитуды ПДЕ в мышцах здоровых лиц, занимающихся спортом, нельзя считать патологией, и степень ее повышения не столь значительна.

При всех неврогенных заболеваниях амплитуда ПДЕ, как правило, увеличивается в соответствии с увеличением длительности: чем больше длительность потенциала, тем выше его амплитуда (рис. 2.132).

К увеличению амплитуды ПДЕ приводит перестройка ДЕ в мышце, нарастание концентрации мышечных волокон в зоне отведения электрода, синхронизация их активности, а также увеличение диаметра мышечных волокон. Самое значительное увеличение амплитуды ПДЕ наблюдают при нейро-нальных заболеваниях, таких как спинальная амио-трофия и последствия перенесенного полиомиелита, а также при нейрональной форме болезни Шарко-Мари-Тута. Амплитуда ПДЕ служит дополнительным критерием для диагностики неврогенного характера патологии в мышцах. Увеличение как средней, так и максимальной амплитуды ПДЕ иногда наблюдают и при некоторых первично-мышечных заболеваниях, таких как воспалительная миопатия (полимиозит), первичная мышечная дистрофия, дистрофическая миотония (ДМ) и др.

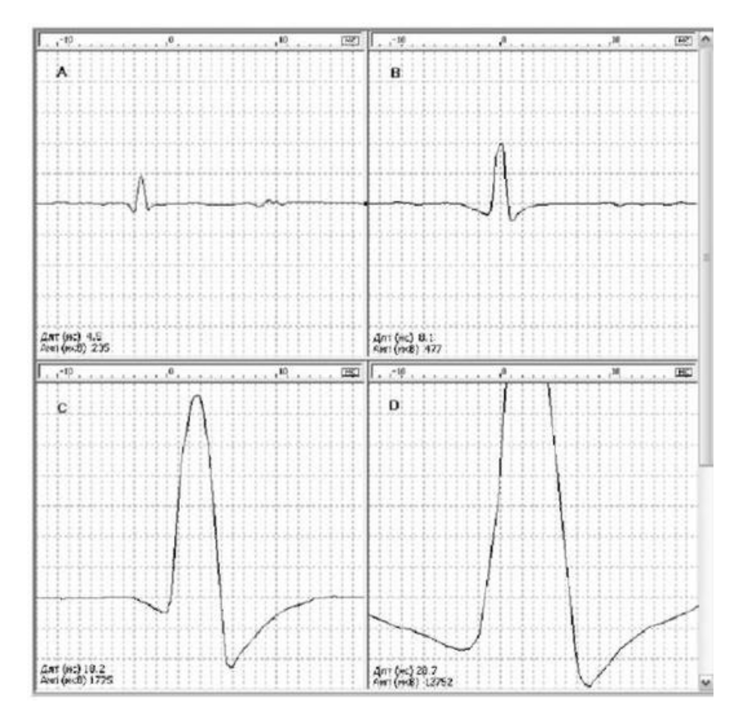


Рис. 2.132. Амплитуда потенциалов двигательных единиц, различающихся по длительности. А - потенциалы двигательных единиц низкой амплитуды и уменьшенной длительности, зарегистрированные при миопатии; В - потенциалы двигательных единиц нормальной амплитуды и длительности в мышце здорового человека; С - потенциалы двигательных единиц высокой амплитуды и увеличенной длительности при полиневропатии; D - гигантский потенциал двигательных единиц (не уместившийся

на экране), зафиксированный при спинальной амиотро-фии (амплитуда - l2 752 мкВ, длительность - более 35 мс). Разрешение 200 мкВ/д, развертка 1 мс/д

Форма потенциалов двигательных единиц

Форма ПДЕ зависит от структуры ДЕ, степени синхронизации потенциалов ее мышечных волокон, положения электрода по отношению к мышечным волокнам анализируемых ДЕ и их иннервационным зонам. Форма потенциала диагностического значения не имеет.

В клинической практике форму ПДЕ анализируют с точки зрения количества фаз и/или турнов в потенциале. Каждое позитивно-негативное отклонение потенциала, доходящее до изолинии и пересекающее ее, называется фазой, а позитивно-негативное отклонение потенциала, не доходящее до изолинии, - турном.

Полифазным считается потенциал, имеющий пять фаз и более и пересекающий осевую линию не менее четырех раз (рис. 2.133, а). В потенциале могут быть дополнительные турны, не пересекающие осевую линию (рис. 2.133, б). Турны бывают как в негативной, так и в позитивной части потенциала.

В мышцах здоровых людей ПДЕ, как правило, представлены трехфазными колебаниями потенциала (см. рис. 2.130), однако при регистрации ПДЕ в зоне концевой пластинки он может иметь две фазы, утрачивая свою начальную позитивную часть.

В норме количество полифазных ПДЕ не превышает 5-15%. Увеличение количества полифазных ПДЕ рассматривают как признак нарушения структуры ДЕ вследствие наличия какого-то патологического процесса. Полифазные и политурновые ПДЕ регистрируют как при нейрональных и аксональных, так и при первично-мышечных заболеваниях (рис. 2.134).

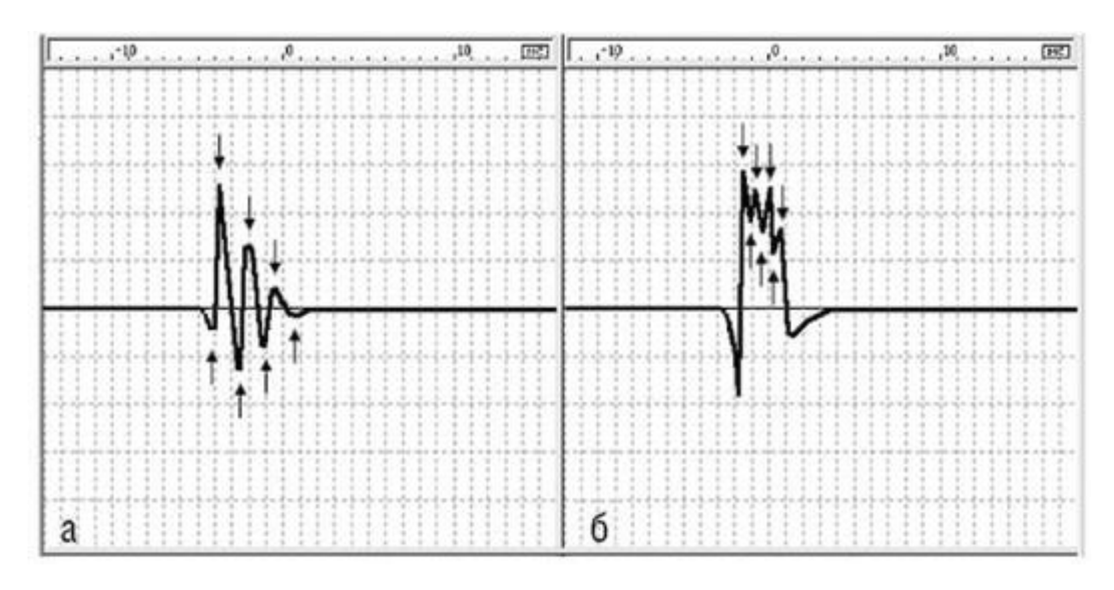


Рис. 2.133. Полифазный (а - 5 пересечений, 6 фаз) и поли-турновый (б - 2 пересечения, 3 фазы и 9 турнов, 7 из них в негативной части потенциала) потенциал двигательных единиц

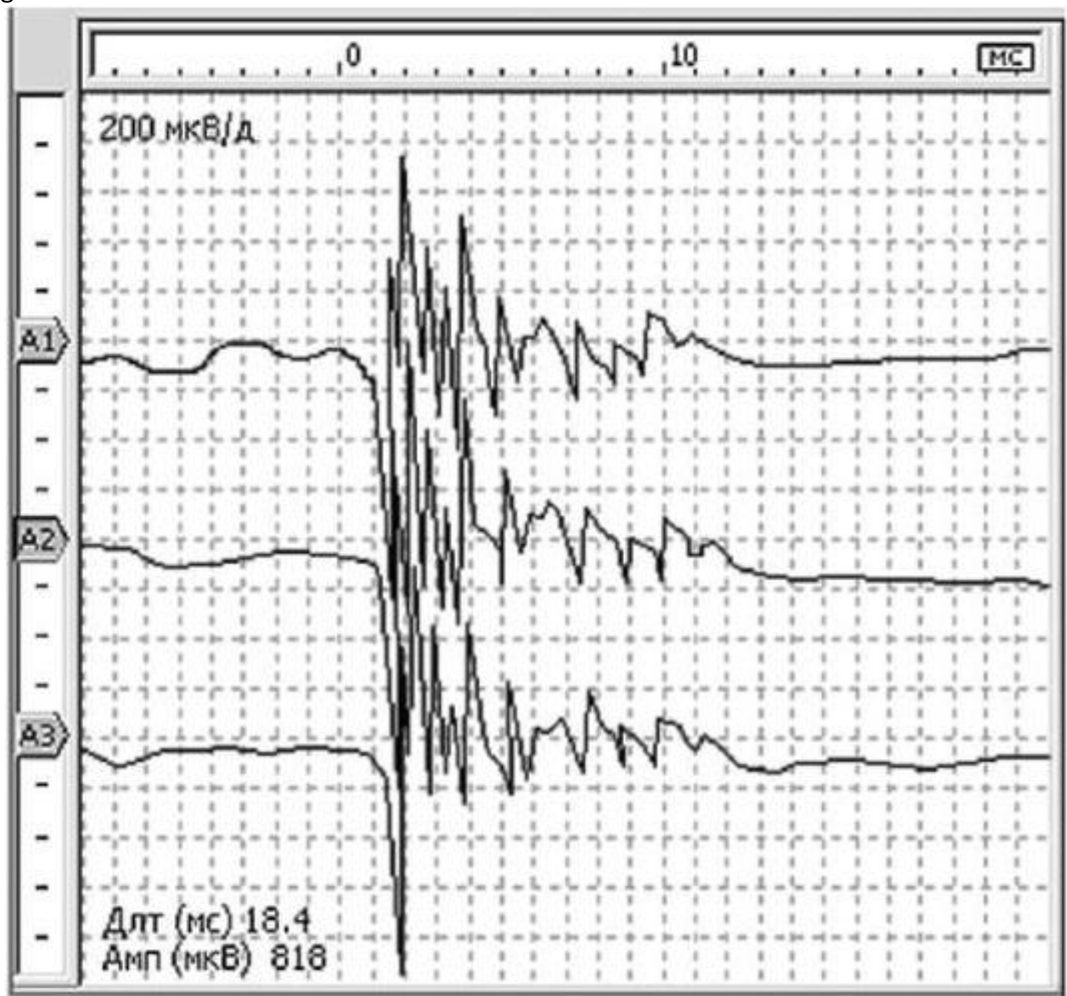


Рис. 2.134. Резкополифазный потенциал двигательных единиц (21 фаза), зарегистрированный у больного с прогрессирующей мышечной дистрофией. Разрешение 100 мкВ/д, развертка 2 мс/д. Амплитуда 858 мкВ, длительность 19,9 мс

2.5.3.12. СПОНТАННАЯ АКТИВНОСТЬ

В нормальных условиях при неподвижном положении электрода в расслабленной мышце здорового человека какой-либо электрической активности не возникает. При патологии появляется спонтанная активность мышечных волокон или ДЕ. Спонтанная активность не зависит от воли больного, он не может ее прекратить или вызвать произвольно.

Спонтанная активность мышечных волокон

К спонтанной активности мышечных волокон относят потенциалы фибрилляций (ПФ) и положительные острые волны (ПОВ). ПФ и ПОВ регистрируют исключительно в условиях патологии при введении в мышцу концентрического игольчатого электрода (рис. 2.135). ПФ - потенциал одного мышечного волокна, ПОВ - медленное колебание, наступающее вслед за быстрым положительным отклонением, не имеющее острого негативного пика. ПОВ отражает участие как одного, так и нескольких рядом лежащих волокон.

Изучение спонтанной активности мышечных волокон в условиях клинического исследования пациента - наиболее удобный электрофизиологический метод, позволяющий судить о степени

полноценности и устойчивости нервных влияний на мышечные волокна скелетной мышцы при ее патологии.

Спонтанная активность мышечных волокон может возникать при любой патологии периферического нейромоторного аппарата. При неврогенных заболеваниях, а также при патологии синапса (миастения и миастенические синдромы) спонтанная активность мышечных волокон отражает процесс их денервации. При большинстве первично-мышечных заболеваний спонтанная активность мышечных волокон отражает какое-либо повреждение мышечных волокон (их расщепление, фрагментацию и т.п.), а также их патологию, вызванную воспалительным процессом (при воспалительных миопатиях - полимиозите, дерма-томиозите).
И в том, и в другом случае ПФ свидетельствуют о наличии текущего процесса в мышце, ПОВ - о его последствиях; в норме ни ПФ, ни ПОВ никогда не выявляют.

• Длительность ПФ составляет 1-5 мс (какого-либо диагностического значения она не имеет), а амплитуда колеблется в очень широких пределах, от 30 до 2500 мкВ, высокоамплитудные ПФ появляются обычно у больных с хронически протекающими заболеваниями. Сроки появления ПФ зависят от места поражения нерва. В большинстве случаев они возникают через 7-20 дней после денервации.

• Если по каким-либо причинам реиннерва-ция денервированного мышечного волокна не наступила, оно со временем погибает, генерируя ПОВ, которые считают ЭМГ-признаком гибели денервированного мышечного волокна, не получившего утраченную им ранее иннервацию. По числу ПФ и ПОВ, зарегистрированных в каждой мышце, можно косвенно судить о степени и глубине ее денервации или объеме погибших мышечных волокон. Длительность ПОВ составляет от 1,5 до 70 мс (в большинстве случаев до 10 мс). Так называемые «гигантские» ПОВ длительностью более 20 мс выявляют при продолжительной денервации большого количества рядом лежащих мышечных волокон, а также при полимиозите. Амплитуда ПОВ колеблется, как правило, в пределах от 10 до 1800 мкВ. ПОВ большой амплитуды и длительности чаще выявляются в более поздних стадиях денервации

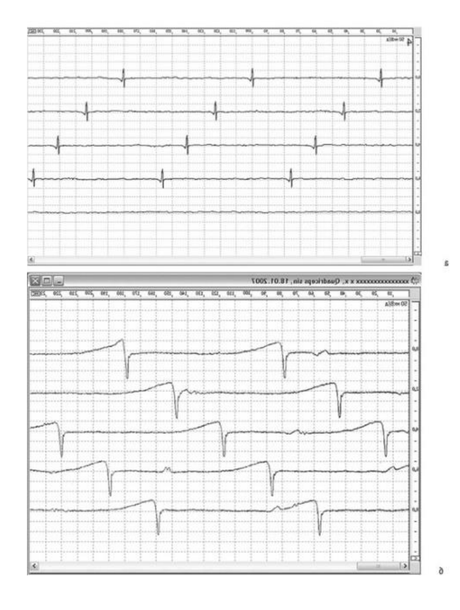


Рис. 2.135. Спонтанная активность мышечных волокон: а - потенциалы фибрилляций; б - положительные острые волны

(«гигантские» ПОВ). ПОВ начинают регистрировать через 16-30 дней после первого появления ПФ, они могут сохраняться в мышце в течение длительного времени. Как правило, у больных с воспалительными поражениями периферических нервов ПОВ выявляют позднее, чем у больных с травматическими поражениями.
ПФ и ПОВ наиболее быстро реагируют на начало терапии: если она эффективна, выраженность ПФ и пОв снижается уже через 2 нед после начала терапии.

Наоборот, при неэффективности или недостаточной эффективности лечения их выраженность нарастает, что позволяет использовать анализ ПФ и ПОВ в качестве индикатора эффективности применяемых препаратов.

В зарубежных лабораториях применяют следующую методику оценки выраженности спонтанной активности. Используют схему от нуля (0) до четырех (4). Ноль - спонтанная активность (или ее отдельный вид) отсутствует. Если выявлен один ПФ (или одна ПОВ) только в одной точке мышцы, обозначение будет +1. Если ПФ/ПОВ выявлены в двух-трех точках мышцы и на экране их 1-2, обозначение будет +2, если на экране их несколько, обозначение будет +3. Если они полностью заполняют экран и выявлены во всех точках мышцы, обозначение будет +4. Однако такая оценка очень субъективна и не дает возможности точно определить выраженность спонтанной активности в мышце.

Миотонические и сложные повторяющиеся разряды

Миотонические и сложные повторяющиеся разряды (complex repetitive discharges), которые раньше называли псевдомиотоническими, разрядами высокой частоты, также относятся к спонтанной активности мышечных волокон. Миотонические и сложные повторяющиеся разряды характеризуются рядом особенностей, главная из которых - высокая повторяемость элементов, составляющих разряд, то есть высокая частота потенциалов в разряде.

• Миотонические разряды - ЭМГ-феномен, выявляемый у больных при различных формах мио-тонии. При прослушивании он напоминает звук «пикирующего бомбардировщика». На экране монитора эти разряды выглядят как повторяющиеся потенциалы с постепенно падающей амплитудой, с прогрессивно увеличивающимися интервалами (что и вызывает снижение высоты звука, см. рис. 2.136). Миотонические разряды иногда наблюдают при некоторых формах эндокринной патологии (например, гипотиреозе). Возникают миотонические разряды либо спонтанно, либо после любого механического раздражения мышцы - введенным в нее игольчатым электродом, простым постукиванием по мышце.
• Сложные повторяющиеся разряды (разряды высокой частоты) регистрируют при некоторых нервно-мышечных заболеваниях, как связанных, так и не связанных с денервацией мышечных волокон (рис. 2.137). Их считают следствием эфаптической передачи возбуждения при снижении изолирующих свойств мембраны мышечных

волокон, создающих предпосылку для распространения возбуждения от одного волокна к рядом лежащему: пейсмекер одного из волокон задает ритм импульсации, который навязывается рядом лежащим волокнам, чем и обусловлена своеобразная форма комплексов. Разряды начинаются и прекращаются внезапно без изменения частоты следования их составляющих. Их основным отличием от миотонических разрядов является отсутствие падения амплитуды составляющих. Наблюдают сложные повторяющиеся разряды при различных формах миопатии (особенно при ПМД), полимиозитах, денервационных синдромах (в поздних стадиях реиннервации), при спинальных и невральных (болезни Шарко-Мари-Тута) амиотрофиях, эндокринной патологии, травмах или компрессии нерва, корешковой дисфункции и некоторых других заболеваниях.

Спонтанная активность двигательных единиц

Спонтанная активность ДЕ представлена потенциалами фасцикуляций. Потенциалами фасцикуляций называют возникающие в полностью расслабленной мышце спонтанные сокращения всей ДЕ. Их возникновение связано с болезнями мотонейрона, его перегрузками мышечными волокнами, раздражением какого-либо из его участков, функционально-морфологическими перестройками (рис. 2.138).

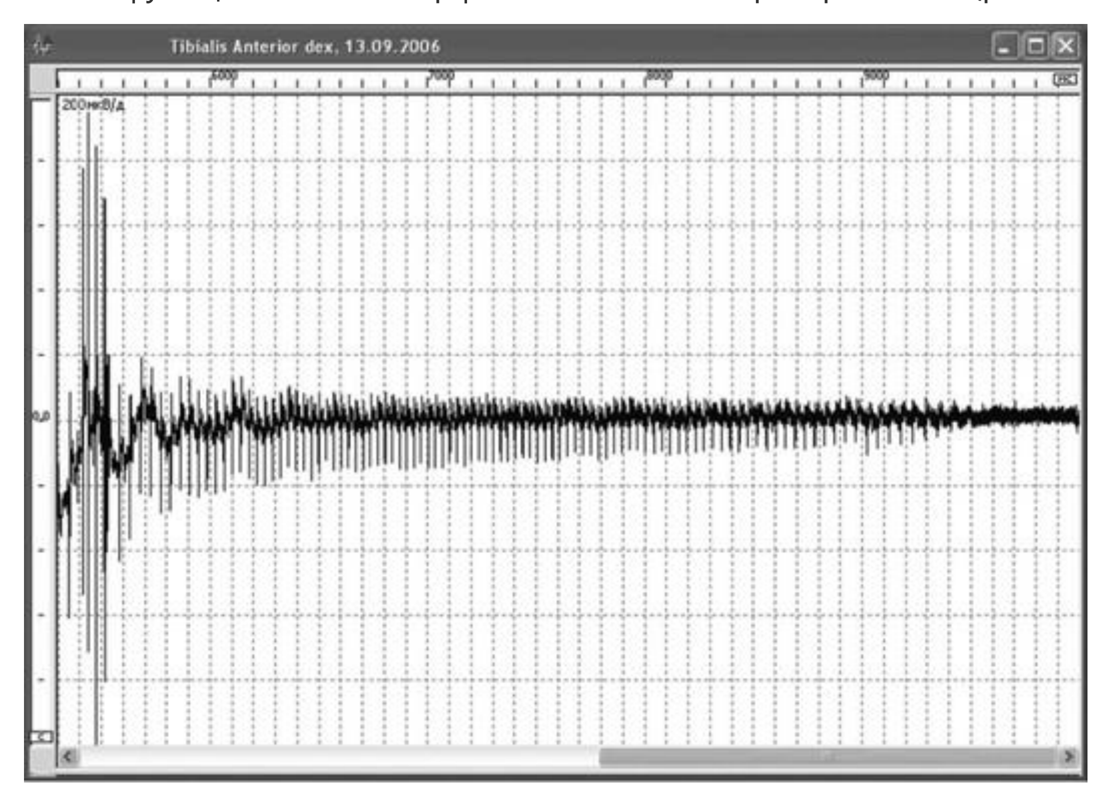


Рис. 2.136. Миотонический разряд, зарегистрированный в передней большеберцовой мышце больного (19 лет) с миотонией Томсена. Разрешение 200 мкВ/д

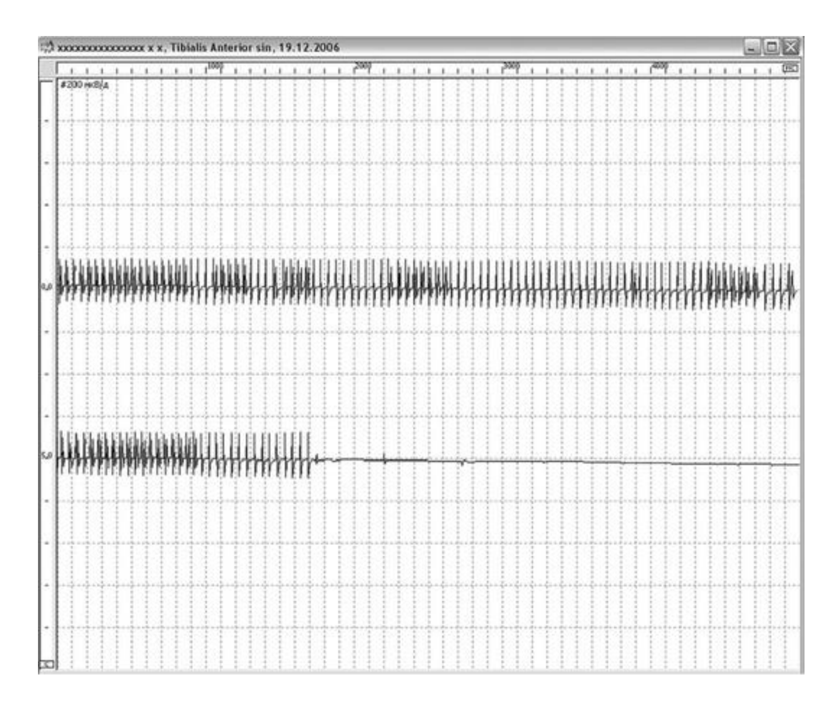


Рис. 2.137. Сложный повторяющийся разряд высокой частоты, зарегистрированный в передней большеберцовой мышце больного (32 года) с невральной амиотрофией (болезнью Шарко-Мари-Тута) IA типа. Разряд прекращается внезапно, без предварительного падения амплитуды и частоты его составляющих. Разрешение 200 мкВ/д

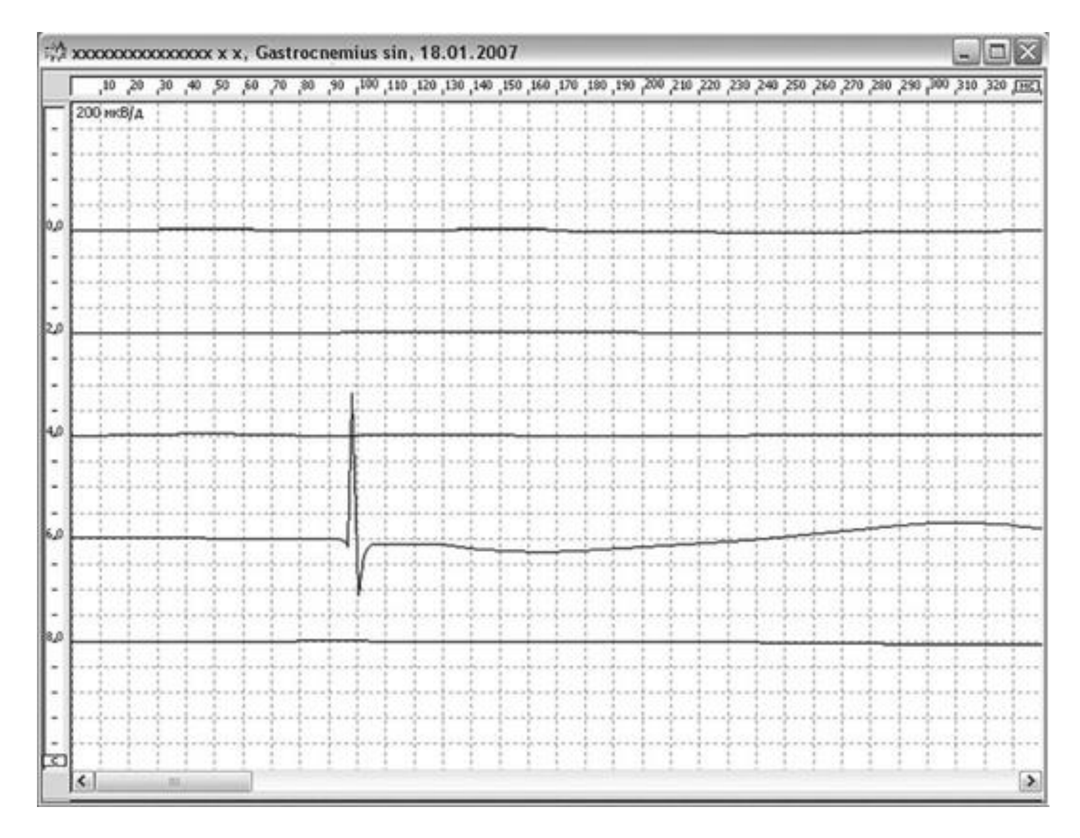


Рис. 2.138. Потенциал фасцикуляции на фоне полного расслабления дельтовидной мышцы у больного (62 года) с бульбарной формой бокового амиотрофического склероза. Амплитуда потенциала фасцикуляции 1580 мкВ. Разрешение 200 мкВ/д, развертка 10 мс/д

Появление множественных потенциалов фасци-куляций в мышцах считают одним из основных признаков поражения мотонейронов спинного мозга. Исключение составляют «доброкачественные» потенциалы фасцикуляций, иногда выявляемые у больных, которые жалуются на постоянные подергивания в мышцах, но не отмечают мышечной слабости и других симптомов.

Единичные потенциалы фасцикуляций можно выявить при всех неврогенных и даже первично-мышечных заболеваниях, таких как миотония, полимиозит, эндокринные, метаболические и митохондри-альные миопатии. Однако в отличие от заболеваний мотонейронов их количество в мышце очень невелико.

Описаны потенциалы фасцикуляций, возникающие и у здоровых людей: у спортсменов высокой квалификации после изнуряющей физической нагрузки, легко возбудимых людей, беременных, пожилых людей, их параметры, как правило, нормальны.

Параметры потенциалов фасцикуляций (амплитуда и длительность) соответствуют параметрам ПДЕ, регистрируемым в данной мышце, и могут изменяться в соответствии с изменениями ПДЕ в процессе развития заболевания.

2.5.3.13. ИГОЛЬЧАТАЯ ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОТОНЕЙРОНОВ СПИННОГО МОЗГА И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

При любой неврогенной патологии имеет место ДРП, выраженность которого зависит от степени повреждения источников иннервации и от того, на каком уровне периферического нейромоторного аппарата - нейро-нальном или аксональном - произошло поражение. И в том, и в другом случае утраченная функция восстанавливается за счет сохранившихся нервных волокон, причем последние начинают интенсивно ветвиться, формируя многочисленные ростки, направляющиеся к денервированным мышечным волокнам. Это ветвление получило в литературе название **«спраутинг»** (англ. «sprout» - пускать ростки, ветвиться).
Существуют два основных вида спраутинга - коллатеральный и терминальный. Коллатеральный спраутинг - ветвление аксонов в области перехватов Ранвье, терминальный - ветвление конечного, немиелинизированного участка аксона. Показано, что характер спраутинга зависит от характера фактора, вызвавшего нарушение нервного контроля. Например, при ботулинической интоксикации ветвление происходит исключительно в зоне терминалей, а при хирургической денервации имеет место как терминальный, так и коллатеральный спраутинг.

На ЭМГ эти состояния ДЕ на различных этапах реиннервационного процесса характеризуются появлением ПДЕ увеличенной длительности и повышенной амплитуды. Исключением являются самые начальные стадии бульбарной формы БАС, при которой параметры ПДЕ в течение нескольких месяцев находятся в границах нормальных значений.

ЭМГ-критерии заболеваний мотонейронов спинного мозга

• Наличие потенциалов фасцикуляций (основной критерий поражения мотонейронов спинного

мозга, без которых диагноз ставится под сомнение).

• Увеличение параметров ПДЕ и их полифазия, отражающие степень выраженности процесса реиннервации.

• Появление в мышцах спонтанной активности мышечных волокон - ПФ и ПОВ, указывающих на наличие текущего денервационного процесса.

Потенциалы фасцикуляций - обязательный электрофизиологический признак поражения мотонейронов спинного мозга. Их обнаруживают уже в самых ранних стадиях патологического процесса, еще до появления признаков денервации и укрупнения параметров ПДЕ.

В связи с тем что нейрональные заболевания подразумевают постоянный текущий процесс денерва-ции и реиннервации, когда одновременно погибает большое количество мотонейронов и разрушается соответственное число ДЕ, ПДЕ постепенно укрупняются, увеличивается их длительность и амплитуда, появляются гигантские ПДЕ (гигантским считается ПДЕ, амплитуда которого 5000 мкВ и более). Степень увеличения зависит от давности и стадии болезни.
Выраженность ПФ и ПОВ зависит от остроты патологического процесса и степени денервации мышцы. При быстропрогрессирующих заболеваниях (например, БАС) ПФ и ПОВ обнаруживают в большинстве мышц, при медленно прогрессирующих (некоторые формы спинальных амиотрофий) - только в половине мышц, а при постполиомиелитическом синдроме - менее чем в трети.

ЭМГ-критерии заболеваний аксонов периферических нервов

Игольчатая ЭМГ в диагностике заболеваний периферических нервов является дополнительным, но необходимым методом обследования, определяющим степень поражения мышцы, иннервируемой пораженным нервом. Это исследование позволяет уточнить наличие признаков денервации (ПФ), степень утраты мышечных волокон в мышце (общее количество ПОВ и наличие гигантских ПОВ), выраженность реин-нервации и ее эффективность (степень увеличения параметров ПДЕ, максимальная величина амплитуды ПДЕ в мышце).

Основные ЭМГ признаки аксонального процесса:

• увеличение средней и максимальной величин амплитуды ПДЕ;

• наличие ПФ и ПОВ (при текущей денервации);

• увеличение длительности ПДЕ (средняя величина может быть и в границах нормы ±12%);

• полифазия ПДЕ;

• единичные потенциалы фасцикуляций (в пораженных мышцах).

При поражении аксонов периферических нервов (различные ПНП) также имеет место ДРП, но его выраженность значительно меньше, чем при нейро-нальных заболеваниях. Следовательно, ПДЕ увеличены в значительно меньшей степени, чем при ней-рональных заболеваниях. Тем не менее основное правило изменения ПДЕ при неврогенных заболеваниях распространяется и на поражение аксонов двигательных нервов (то есть степень увеличения параметров

ПДЕ и их полифазия зависят от степени поражения нерва и выраженности реиннервации). Исключение составляют патологические состояния, сопровождающиеся быстрой гибелью аксонов двигательных нервов вследствие травмы (или какого-то другого патологического состояния, приводящего к одновременной гибели большого количества аксонов). В этом случае появляются такие же гигантские ПДЕ (амплитудой более 5000 мкВ), что и при нейрональных заболеваниях. Такие ПДЕ, например, часто наблюдают при длительно текущих формах аксональной патологии, ХВДП, невральных амиотрофиях.
Если при аксональных ПНП в первую очередь увеличивается амплитуда ПДЕ, то при демиелини-зирующем процессе с ухудшением функционального состояния мышцы (уменьшением ее силы) амплитуда ПДЕ сначала может падать, ПДЕ регистрируются с трудом, время нарастания ПДЕ значительно увеличивается, ПДЕ по своим параметрам могут имитировать первично-мышечное заболевание. Однако постепенно начинают увеличиваться средние величины длительности ПДЕ, при этом нарастание амплитуды не соответствует увеличению длительности; значительно чаще, чем при аксональном процессе, обнаруживают полифазные ПДЕ и потенциалы фасцикуляций, а появление ПФ и ПОВ указывает на вторичное вовлечение в процесс аксонов.

2.5.3.14. ИГОЛЬЧАТАЯ ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ СИНАПТИЧЕСКИХ И ПЕРВИЧНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Для синаптических и первично-мышечных заболеваний типично уменьшение средней длительности ПДЕ. Степень уменьшения длительности ПДЕ коррелирует со снижением силы. В некоторых случаях параметры ПДЕ находятся в границах нормальных отклонений, а при ПМД могут быть даже увеличены (см. рис. 2.133).

Игольчатая электромиография при синаптических заболеваниях

При синаптических заболеваниях игольчатую ЭМГ считают дополнительным методом исследования. При миастении она позволяет оценить степень «заблоки-рованности» мышечных волокон в ДЕ, определяемой по степени уменьшения средней длительности

ПДЕ в обследованных мышцах. Тем не менее основная цель игольчатой ЭМГ при миастении - исключение возможной сопутствующей патологии (полимиозита, мио-патии, эндокринных нарушений, различных ПНП и др.). Игольчатую ЭМГ у больных миастенией также используют, чтобы определить степень реагирования на введение антихолинэстеразных препаратов, то есть оценить изменение параметров ПДЕ при введении нео-стигмина метилсульфата. После введения препарата длительность ПДЕ в большинстве случаев увеличивается. Отсутствие реакции может служить указанием на так называемую миастеническую миопатию.
Основные ЭМГ критерии синаптических заболеваний:

• уменьшение средней длительности ПДЕ;

• уменьшение амплитуды отдельных ПДЕ (может отсутствовать);

• умеренная полифазия ПДЕ (не более 30%, но может отсутствовать);

• отсутствие спонтанной активности или наличие лишь единичных ПФ в самой слабой мышце.

При миастении средняя длительность ПДЕ, как правило, уменьшена незначительно (на 10-35%). Преобладающее количество ПДЕ имеет нормальную амплитуду, но в каждой мышце регистрируют несколько ПДЕ сниженной амплитуды и уменьшенной длительности. Количество полифазных ПДЕ не превышает 15-30%. Спонтанная активность отсутствует. При выявлении у больного выраженных ПФ следует думать о сочетании миастении с гипотиреозом, полимиозитом или другими заболеваниями.

Игольчатая электромиография при первично-мышечных заболеваниях

Игольчатая ЭМГ - основной электрофизиологический метод диагностики первично-мышечных заболеваний (различных миопатий). В связи с уменьшением способности ДЕ развивать достаточную силу для поддержания даже минимального усилия больному с любой первично-мышечной патологией приходится рекрутировать большое количество ДЕ. Этим определяется особенность ЭМГ у таких больных. При минимальном произвольном напряжении мышцы трудно выделить отдельные ПДЕ, на экране появляется такое множество мелких потенциалов, что это делает невозможным их идентификацию. Это так называемый миопатический паттерн ЭМГ (рис. 2.139).

При воспалительных миопатиях (полимиозите) иногда наблюдается процесс реиннервации, что может вызвать увеличение параметров ПДЕ.

Основные ЭМГ критерии первично-мышечных заболеваний:

• уменьшение величины средней длительности ПДЕ более чем на 12%;

• снижение амплитуды отдельных ПДЕ (средняя амплитуда может быть как сниженной, так и нормальной, а иногда и повышенной);

• полифазия ПДЕ;

• выраженная спонтанная активность мышечных волокон при воспалительной миопатии (полимиозите) или ПМД, в остальных случаях она минимальна или отсутствует.

Уменьшение средней длительности ПДЕ - кардинальный признак любого первично-мышечного заболевания. Причина этого изменения заключается в том, что при миопатиях мышечные волокна подвергаются атрофии, часть из них выпадает из состава ДЕ из-за некроза, что и приводит к уменьшению параметров ПДЕ. Уменьшение длительности большинства ПДЕ выявляют почти во всех мышцах больных с миопатиями, хотя оно более выражено в клинически наиболее пораженных проксимальных мышцах.

Гистограмма распределения ПДЕ по длительности смещается в сторону меньших величин (I или II стадия). Исключением являются ПМД: за счет резкой полифазии ПДЕ, иногда достигающей 100%, средняя длительность ПДЕ может быть значительно увеличена.

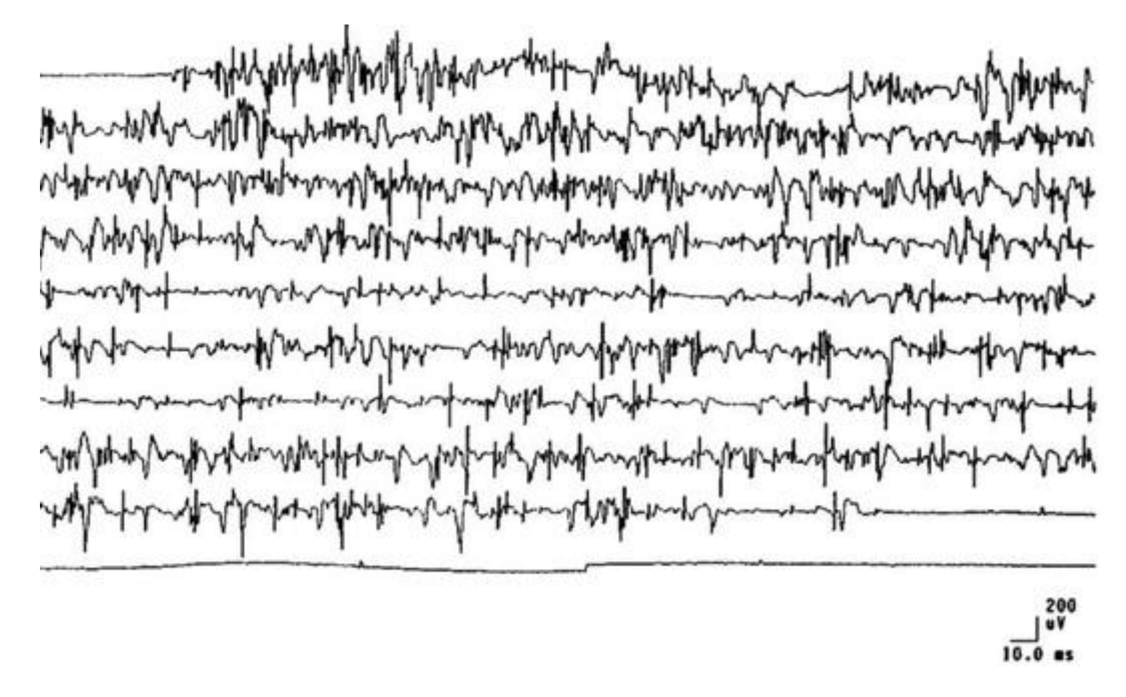


Рис. 2.139. Миопатический паттерн: измерение длительности отдельных потенциалов двигательных единиц крайне затруднительно из-за рекрутирования большого количества мелких двигательных единиц. Разрешение 200 мкВ/д, развертка 10 мс/д

2.5.3.15. ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЯ ОДИНОЧНОГО МЫШЕЧНОГО ВОЛОКНА

ЭМГ одиночного мышечного волокна позволяет изучать электрическую активность отдельных мышечных волокон, в том числе определять их плотность в ДЕ мышц и надежность нервно-мышечной передачи с помощью метода измерения джиттера.

Для проведения исследования необходим специальный электрод с очень малой отводящей поверхностью диаметром 25 мкм, расположенной на ее боковой поверхности в 3 мм от конца. Малая отводящая поверхность позволяет регистрировать потенциалы одиночного мышечного волокна в зоне радиусом 300 мкм. Для этой методики в последнее время начали использовать концентрический электрод меньшего, чем обычный электрод, диаметра и с меньшей отводящей поверхностью (оранжевый цвет наконечника игольчатого электрода).

2.5.3.16. ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛОТНОСТИ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН

В основе определения плотности мышечных волокон в ДЕ лежит тот факт, что зона отведения микроэлектрода для регистрации активности одиночного мышечного волокна строго определенна. Мерой плотности мышечных волокон в ДЕ является среднее количество потенциалов одиночных мышечных волокон, зарегистрированных в зоне его отведения при исследовании 20 различных ДЕ в различных зонах мышцы. В норме в этой зоне может находиться лишь одно (реже два) мышечное волокно, принадлежащее одной и той же ДЕ. С помощью специального методического приема (триггерное устройство) удается избежать появления на экране потенциалов одиночных мышечных волокон, принадлежащих другим ДЕ.

Среднюю плотность волокон измеряют в условных единицах, подсчитывая среднее количество потенциалов одиночных мышечных волокон, принадлежащих различным ДЕ. У здоровых людей эта величина колеблется в зависимости от мышцы и возраста от 1,2 до 1,8. Увеличение плотности мышечных волокон в ДЕ отражает изменение структуры ДЕ в мышце.

2.5.3.17. ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕНОМЕНА ДЖИТТЕРА

В норме всегда можно расположить электрод для регистрации одиночного мышечного волокна в мышце так, чтобы регистрировались потенциалы двух лежащих рядом мышечных волокон, принадлежащих одной ДЕ. Если потенциал первого волокна будет запускать триггерное устройство, то потенциал второго волокна будет несколько не совпадать во времени, так как для прохождения импульса по двум нервным терминалям разной длины требуется различное время. Это отражается в вариабельности межпикового интервала, то есть время регистрации второго потенциала колеблется по отношению к первому, определяемому как «пляска» потенциала, или «джиттер», величина которого в норме составляет 5-50 мкс.
Джиттер отражает вариабельность времени нервно-мышечной передачи в двух двигательных концевых пластинках, поэтому такой метод позволяет изучать меру устойчивости нервно-мышечной передачи. При ее нарушении, вызванном любой патологией, джиттер увеличивается. Наиболее выраженное его увеличение наблюдают при синаптических заболеваниях, в первую очередь при миастении (рис. 2.140).

При значительном ухудшении нервно-мышечной передачи наступает такое состояние, когда нервный импульс не может возбудить одно из двух рядом лежащих волокон и происходит так называемое блокирование импульса (рис. 2.141).

Рис. 2.140. Увеличение джиттера (490 мкс при норме менее 50 мкс) в общем разгибателе пальцев у больной миастенией (генерализованная форма). Суперпозиция 10 последовательно повторяющихся комплексов из двух потенциалов одной двигательной единицы. Первый потенциал является триггерным. Разрешение 0,2 мВ/д, развертка 1 мс/д

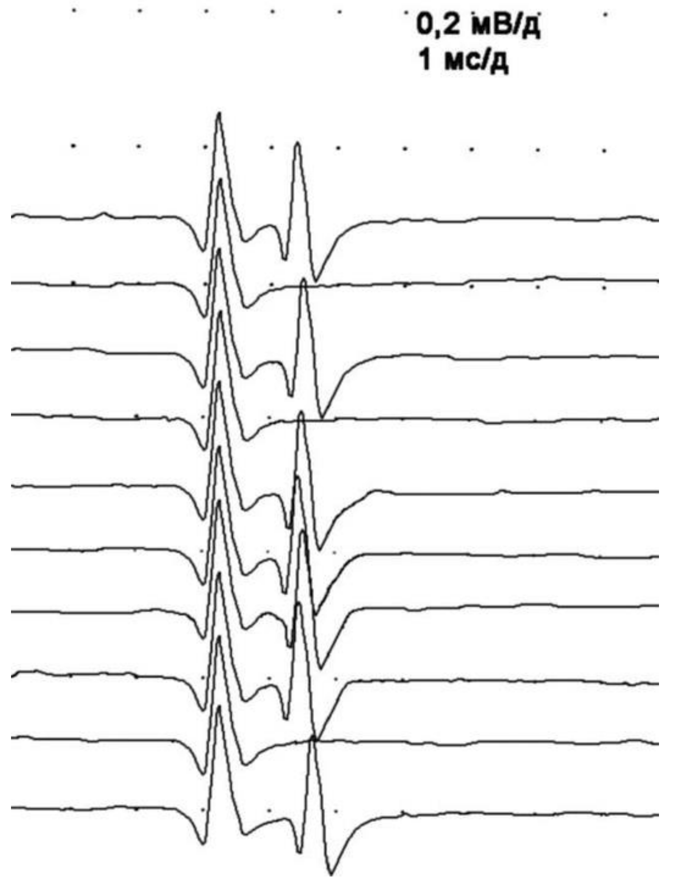


Рис. 2.141. Увеличение джиттера (260 мкс) и блокирование импульса (на 2-й, 4-й и 9-й линиях) в общем разгибателе пальцев той же больной (см. рис. 2.140). Первый импульс является триггерным

Значительное увеличение джиттера и нестабильность отдельных компонентов ПДЕ наблюдают и при БАС. Это объясняется тем, что вновь образованные в результате спраутинга терминали и незрелые синапсы работают с недостаточной степенью надежности. При этом у больных с быстрым прогрессированием процесса отмечается наиболее выраженное увеличение джиттера и блокирование импульсов.

2.5.3.18. МАКРОЭЛЕКТРОМИОГРАФИЯ

Макро-ЭМГ позволяет судить о размерах ДЕ в скелетных мышцах. При исследовании одновременно используют два игольчатых электрода: специальный макроэлектрод, вводимый глубоко в мышцу так, чтобы отводящая боковая поверхность электрода находилась в толще мышцы, и обычный концентрический электрод, вводимый под кожу. Метод макро-ЭМГ основан на изучении потенциала, регистрируемого макроэлектродом с большой отводящей поверхностью.
Обычный концентрический электрод служит референтным, вводимым под кожу на расстояние не менее 30 см от основного макроэлектрода в зону минимальной активности исследуемой мышцы, то есть как можно дальше от двигательной точки мышцы.

Вмонтированный в канюлю другой электрод для записи потенциалов одиночных мышечных волокон регистрирует потенциал мышечного волокна изучаемой ДЕ, который служит триггером для усреднения макропотенциала. В усреднитель поступает и сигнал с канюли основного электрода. Усредняют 130200 импульсов (эпоха в 80 мс, для анализа используют период в 60 мс) до тех пор, пока не появится стабильная изолиния и стабильный по амплитуде макропотенциал ДЕ. Регистрацию ведут на двух каналах: на одном записывают сигнал от одного мышечного волокна изучаемой ДЕ, запускающего усреднение, на другом воспроизводят сигнал между основным и референтным электродом.

Основной параметр, используемый для оценки макропотенциала ДЕ, - его амплитуда, измеряемая от пика до пика. Длительность потенциала при использовании данного метода не имеет значения. Можно оценивать площадь макропотенциалов ДЕ. В норме прослеживается широкий разброс величин его амплитуды, с возрастом она несколько увеличивается. При неврогенных заболеваниях амплитуда макропотенциалов ДЕ повышается в зависимости от степени реин-нервации в мышце. При нейрональных заболеваниях она наиболее высока.

На поздних стадиях болезни амплитуда макропотенциалов ДЕ уменьшается, особенно при значительном снижении силы мышц, что совпадает с уменьшением параметров ПДЕ, регистрируемых при стандартной игольчатой ЭМГ.

При миопатиях отмечают снижение амплитуды макропотенциалов ДЕ, однако у некоторых больных их средние величины нормальны, но тем не менее все же отмечают некоторое количество потенциалов сниженной амплитуды. Ни в одном из

исследований, изучавших мышцы больных миопатией, не выявлено увеличения средней амплитуды макропотенциалов ДЕ.
Метод макро-ЭМГ весьма трудоемкий, поэтому в рутинной практике широкого распространения он не получил.

2.5.3.19. СКАНИРУЮЩАЯ ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЯ

Метод позволяет изучать временное и пространственное распределение электрической активности ДЕ путем сканирования, то есть ступенчатого перемещения электрода в зоне расположения волокон изучаемой ДЕ. Сканирующая ЭМГ дает информацию о пространственном расположении мышечных волокон на всем пространстве ДЕ и может косвенно указывать на наличие мышечных группировок, которые формируются в результате процесса денервации мышечных волокон и повторной их реиннервации.

При минимальном произвольном напряжении мышцы введенный в нее электрод для регистрации одиночного мышечного волокна используют в качестве триггера, а с помощью отводящего концентрического игольчатого (сканирующего) электрода регистрируют ПДЕ со всех сторон в диаметре 50 мм. Метод основан на медленном поэтапном погружении в мышцу стандартного игольчатого электрода, накоплении информации об изменении параметров потенциала определенной ДЕ и построении соответствующего изображения на экране монитора. Сканирующая ЭМГ представляет собой серию расположенных друг под другом осциллограмм, каждая из которых отражает колебания биопотенциала, зарегистрированного в данной точке и улавливаемого отводящей поверхностью концентрического игольчатого электрода.

Последующий компьютерный анализ всех этих ПДЕ и анализ их трехмерного распределения дает представление об электрофизиологическом профиле мотонейронов.

При анализе данных сканирующей ЭМГ оценивают количество основных пиков ПДЕ, их смещение по времени появления, длительность интервалов между появлением отдельных фракций потенциала данной ДЕ, а также рассчитывают поперечник зоны распределения волокон в каждой из обследованных ДЕ.
При ДРП амплитуда и длительность, а также площадь колебаний потенциалов на сканирующей ЭМГ увеличиваются. Однако поперечник зоны распределения волокон отдельных ДЕ существенно не меняется. Не изменяется и характерное для данной мышцы количество фракций. Этот метод тоже не получил широкого распространения.

Список литературы

1. Авакян Г.Н. Структурно-функциональная характеристика двигательных нарушений при заболеваниях нервной и нервно-мышечной систем (Определение уровней

поражения и лечебно-коррекционные мероприятия): дис. ... д-ра мед. наук. М., 1985. 384 с.

2. Авакян Г.Н., Гроппа С.А. Нейрофизиологические методы исследования в неврологии. Кишинев: Tipografia Centrala, 2012. 280 с.

3. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Клиническая элек-тронейромиография: рук-во для врачей. М.: Медицина. 368 с.

4. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Электронейро-миография в детской неврологической клинике // Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1980. Вып. 10. С. 1441-1445.

5. Бернштейн Н.А. О построении движений. М.: Медгиз, 1947. 255 с.

6. Бернштейн Н.А. Координационные нарушения и восстановление биодинамики ходьбы после поражения головного мозга сосудистой этиологии // Тез. докладов 7-й научной сессии института неврологии АМН СССР. М., 1954. С. 28-30.

7. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог, 1997. 370 с.

8. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог, 1997. 252 с.

9. Боковой амиотрофический склероз / под ред. И.А. Завалишина. М.: Евразия, 2007. 447 с.

10. Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В. Электрофизиологическое проявление эффективности реиннерва-ции при развитии денервационно-реиннервационного процесса // Функциональная диагностика. 2006. №2. С. 75-80.

11. Касаткина Л.Ф. Гильванова О.В. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. М.: Медика, 2010. 416 с.

12. Касаткина Л.Ф. Электромиография в диагностике заболеваний периферического нейромоторного аппарата // Функциональная диагностика. 2003. №1. С. 79-85.

13. Охнянская Л.Г., Комарова А.А. Электромиография в клинике профессиональных заболеваний. М.: Медицина, 1970. 198 с.

14. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф. Клиническая электромиография для практикующего невролога: методическое пособие для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 65 с.

15. Скворцов И.А. Клинико-электронейромиографи-ческое изучение заболеваний нервной и нервно-мышечной систем в возрастном аспекте: дис. . д-р мед. наук. М., 1982. 450 с.

16. Скворцов И.А., Авакян Г.Н. Методика электроней-ромиографического исследования. Методические рекомендации. М., 1976. 26 с.

17. Юсевич Ю.С. Электромиография в клинике нервных болезней. М.: Медгиз, 1958. 128 с.

18. Юсевич Ю.С. Очерки по клинической электромиографии. М.: Медицина, 1972. 95 с.

19. AANEM Recommended Policy for Electrodiagnostic Medicine Updated on 8.30.2014. https//aanem.org/ getmedia//4eb449e2-c705-45b7-a5df-7ef024bb4b74/ 2014-Recommended_Policy_EDX_Medicine_qualified. PDF.aspx

20. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Guidelines in electrodiagnostic medicine. Referral guidelines for electrodiagnostic medicine consultations // Muscle Nerve. 1999. Vol. 8. P. 107-108.

21. American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine. Proper performance and interpretation of electrodiagnostic studies // Muscle Nerve. 2006. N33. P. 436-439.

22. Baxter R., Baxshi N., Fireman B., Lewis E., Ray P., at al. Lack of association of Guillain-Barre syndrome with vaccinations // Clin. Infect. Dis. Vol. 2013, N 57 (2). P. 197-202.
23. Bednarik J., Vondracek P., Dusik L., Moravkova E., Cundrle I. Risk factors for critical illness polyneuromyopa-thy // J. Neurol. 2005. Vol. 252. P. 343-351.

24. Buchthal F. An Introduction to electromyography. Kobenhavn, 1957. 230 p.

25. Buchthal F. Electromyography in the evaluation of muscles diseases // Methods in Clinical Neurophysiology. 1992. Vol. 2. P. 25-45.

26. Buchthal F. Spontaneous electrical activity: An overview // Muscle and Nerve. 1982. Vol. 5. P. 52-59.

27. Costa J., Swash M., de Carvalho V. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis, a systemic review // Arch. Neurol. Vol. 69, N 11. P. 1410-1416.

28. Current Procedural Terminology, CPT Chicago. AMA Press, 2013.

29. Dumitru D. Electrodiagnostic Medicine. Philadelphia, PA: Hanley & Belfus, Inc., 1995. P. 39.

30. Disorders of voluntary muscle / Eds G. Karpati, D. Hilton-Jones, R. Griggs. Cambridge University press, 2001. 754 p.

31. Isaac Z., Lopez E. Lumbar spinal stenisis // Frontera W., Silver J., Rizzo T. (ed.). Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation. Philadelphia: Elsevier, 2015. P. 257-263.

32. Kimura J. Elektrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice. Filadelphia: F.A. Davis company, 1989. 710 p.

33. Lacomis D. Electrophysiology of neuromuscular disorders in critical illness // Muscle Nerve, 2013. Vol. 47, N3. 452-63.

34. Marinacci I.A. Clinical electromyography. Los Angeles, 1955. P. 136.

35. Misulis K.E. Essentials of Clinical Neurophysiology. Newton, Massachusetts: Butterworth-Heinemann, 1997.

36. Preston D.C., Shapiro B.E. Electromyography and Neuromuscular Disorders. London: Elseviere, 2012.

37. Sanders D.B. Clinical neurophysiology of disorders of the neuromuscular junction // J. Clin. Neurophysiol. 1993. Vol. 10. P. 167-180.

38. Stalberg E., Fuglsang-Frederiksen A., Bischoff C. Quantitation and standardization in EMG and neurograp-hy // Suppl. Clin. Neurophysiol. 2000. N 53. P. 101-111.

39. Stalberg E., Trontelj J. Single fibre electromyography. N.Y., 1979. 224 p.

40. Subirana A., Maso-Subirana E. Correlactiones clinico-electromyograficasen la poliomyelitis // Med. esp. 1957. Vol. 216. P. 199.

41. Troeger M., Dengler R. The role of electromyography (EMG) in the diagnosis of ALS // ALS. London. UK, 2000. Vol. 1, N 2.

42. Vermino S., Fntibode testing in peripheral neuropathies // Neurol. Clin. 2007. Vol. 25. N 1. P. 29-46.

43. Weiss J., Weiss L., Silver J. Easy EMG. A Guide to Performing Nerve Conduction Studies and Electromyography. Elsevier, 2015.

44. WFN Research Group on Neuromuscular Diseases. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis // J. Neurol. Sci. 1994. Vol. 124. P. 96-107.

45. Werner R. Electrodiagnostic evaluation of carpal tunnel syndrome and ulnar neuropathies. PM&R. 2013. Vol. 5. Suppl. 5. P. 14-21.

2.5.4. Транскраниальная магнитная стимуляция

Л.Ф. Касаткина

В основе метода ТМС лежит стимуляция нервной ткани с использованием переменного магнитного поля (ПеМП). ТМС позволяет оценить состояние проводящих двигательных систем головного мозга, кор-тикоспинальных двигательных путей и проксимальных сегментов нервов, возбудимость соответствующих нервных структур по величине порога магнитного стимула, необходимого для получения сокращения мышц. Метод включает в себя анализ двигательного ответа и определение разницы времени

проведения между стимулируемыми участками: от коры до поясничных или шейных корешков (время центрального проведения).

2.5.4.1. ПОКАЗАНИЯ

Магнитная стимуляция периферических нервов и головного мозга позволяет в клинических условиях проследить состояние моторной системы мозга и количественно оценить степень вовлечения в патологический процесс кортикоспинальных двигательных путей и различных участков периферических моторных аксонов, включая моторные корешки спинного мозга.

Характер нарушения процессов проведения возбуждения по центральным структурам головного и спинного мозга неспецифичен. Схожие изменения наблюдают при различных формах патологии. Эти нарушения включают в себя увеличение латентного времени вызванного потенциала, снижение амплитуды или отсутствие ответа на стимуляцию моторной зоны коры головного мозга, его дисперсию, а также их различные комбинации.

Удлинение времени центрального проведения наблюдают при демиелинизации, дегенерации кортико-спинального пути вследствие патологии мотонейронов или наследственного заболевания, при церебро-васкулярных расстройствах, глиоме больших полушарий и дискогенной компрессии спинного мозга.

Таким образом, показанием к проведению ТМС считают пирамидный синдром любой этиологии. Наиболее часто в клинической практике ТМС используют при различных демиелинизирующих поражениях ЦНС (особенно при рассеянном склерозе), наследственных дегенеративных заболеваниях, сосудистых заболеваниях, опухолях спинного и головного мозга.

2.5.4.2. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

ТМС противопоказана при наличии кардиостимулятора, подозрении на аневризму сосудов головного мозга, беременности. С осторожностью следует применять метод у больных эпилепсией, так как он может спровоцировать возникновение приступа. Перед проведением этого исследования больной должен убрать из карманов кредитные и другие электронные карты, снять часы во избежание воздействия на них сильного магнитного поля.

2.5.4.3. МЕТОДИКА

Пациент находится в положении сидя. Вызванные двигательные потенциалы при магнитной стимуляции отводят с помощью поверхностных электродов, накладываемых на область двигательной точки мышц верхних и нижних конечностей стандартным способом, аналогично общепринятой процедуре отведения М-ответа при стимуляционной ЭМГ. В качестве стимулирующего электрода используются магнитные койлы двух основных конфигураций: кольцевые, имеющие различный диаметр, и в

виде цифры 8, которые также называют «койлами в форме бабочки». Магнитная стимуляция является относительно безболезненной процедурой, так как магнитный стимул не превышает болевой порог.

Потенциалы, регистрируемые во время стимуляции коры головного мозга, варьируют по латентно-сти, амплитуде и форме регистрируемой кривой. При исследовании здоровых людей изменения вызванных двигательных потенциалов при магнитной стимуляции наблюдают в ответ на меняющиеся параметры стимуляции (напряженность магнитного поля, положение койла) и в зависимости от состояния исследуемых мышц (расслабление, сокращение и незначительная произвольная двигательная активность).

ТМС позволяет получить двигательный ответ практически любой мышцы человека. Вычитая латентное время формирования двигательного ответа при стимуляции коркового представительства мышцы и места выхода соответствующего корешка в области шейного или поясничного сегмента спинного мозга, можно определить время прохождения импульса от коры до поясничных или шейных корешков (то есть время центрального проведения). Методика позволяет также определить возбудимость соответствующих нервных структур по величине порога магнитного стимула, необходимого для получения сокращения мышц. Регистрацию вызванного двигательного ответа проводят несколько раз, причем выбирают ответы максимальной амплитуды, правильной формы и минимальной латентности.

2.5.4.4. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

При проведении ТМС анализируют следующие параметры.

• Латентность вызванного двигательного ответа.

• Латентность F-волны (при вычислении корешковой задержки).

• Амплитуду вызванного двигательного ответа.

• Время центрального проведения.

• Корешковую задержку.

• Порог вызывания двигательного ответа.

• Чувствительность исследуемых структур к магнитному стимулу.

Наиболее выраженное удлинение времени центрального проведения отмечают при рассеянном склерозе. При наличии мышечной слабости изменения параметров вызванного двигательного потенциала и повышение порога вызывания двигательного ответа обнаруживают у всех больных РС.

У больных БАС также выявляют существенные изменения функционального состояния моторной системы, в большинстве случаев снижается чувствительность к магнитному

стимулу, повышается порог вызывания моторного ответа, увеличивается время центрального проведения (но в меньшей степени, чем при рассеянном склерозе).

При миелопатии у всех больных отмечают увеличение порогов транскраниальной стимуляции. Отмеченные нарушения особенно выражены при наличии грубого спастического компонента. У пациентов со спинномозжечковой дегенерацией, клинически проявляющейся атаксией и спастичностью, наблюдают снижение чувствительности корковых структур к магнитному стимулу. Ответ в покое часто не вызывается даже при максимальном стимуле.

При обследовании пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга наблюдают весь спектр изменений времени центрального проведения - от нормы до задержки ответа в пределах 20 мс и полного отсутствия потенциала. Отсутствие ответа или снижение его амплитуды является прогностически неблагоприятным фактором, в то время как регистрируемый, хоть и с задержкой, ответ в раннем периоде после перенесенного инсульта указывает на возможность восстановления функции.
ТМС успешно используют в диагностике компрессии корешков спинномозговых нервов. При этом выявляют асимметрию времени центрального проведения более 1 мс. Еще более информативным в диагностике радикулопатий является метод «корешковой задержки».

Список литературы

1. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. М.: САШКО, 2003.

2. Arac N., Sagduyu A., Binal S. et. al. Prognostic value of transcranial magnetic stimulation in acute stroke // Stroke. 1994. Vol. 25. P. 2183-2186.

3. Rapisarda G., Bastings E., Maertens de Noordhout A. et al. Can motor recovery in stroke patients be predicted by early transcranial magnetic stimulation? // Stroke. 1996. Vol. 27. P. 2191-2196.

4. Murrey N.M. Magnetic stimulation of the brain, clinical application // Magnetic stimulation in clinical neurophysiology / Ed. by R.M. Chokroverty. Boston: Butterworths, 1990. P. 202-228.

5. Rossini P.M., Caramia M. Evaluation of human central motor pathways by magnetic stimulation: characterization of conductivity and exitability in a clinical context // Magnetic stimulation in clinical neurophysiology / Ed. by S. Chokroverty. Boston: Butterworths, 1990. P. 145-149.

2.6. ТЕПЛОВИДЕНИЕ

И.Д. Стулин, С.А. Труханов

2.6.1. Общие сведения

Некое подобие «контактной термографии» пытались использовать еще древнегреческие врачи, хорошо знакомые с изменениями локальной температуры при разных заболеваниях. В трудах Гиппократа был описан способ составления тепловой карты интересующей врача области тела: ее следовало обмазать растворенной в воде глиной и затем по изменению цвета высыхающей грязевой маски определить наиболее горячие области.

В 1960 г. военный инженер R. Lawson тестировал секретный для того времени прибор ночного видения и случайно направил принимающую линзу аппарата на сидевшую напротив него даму с открытым декольте. На экране прибора появилась термограмма молочной железы. Это наблюдение заинтересовало майора. Поняв перспективность данного направления, он оставил службу и уже в 1961 г. совместно с R. Barnes разработал и успешно применил на практике первую установку для медицинской термографии.

Термография - регистрация невидимого невооруженным глазом инфракрасного излучения. Максимум излучения поверхности тела человека приходится на длину волны 9,5 мкм. По закону Стефана-Больцмана количество излучаемой энергии пропорционально четвертой степени абсолютной температуры: $W=T^4$.

Инфракрасное излучение кожи не зависит от расовой принадлежности, степени пигментации и других индивидуальных особенностей. На температуру поверхности тела влияют три основных фактора: особенности васкуляризации, уровень метаболических процессов и различия в теплопроводности.

К настоящему времени используют три модификации регистрации теплового излучения организма.

1. Телетермография и пирометрия отображают термогенез самых поверхностных слоев кожи (0,51,5 мм) за счет дистантного измерения интенсивности инфракрасного излучения (чаще длиной волны от 8 до 15 мкм).

2. Пленочная термография с использованием контактных жидкокристаллических полосок регистрирует тепловое излучение наружных слоев кожи толщиной 0,3-0,8 мм.

3. Радиотермометрия позволяет получать информацию о глубинных структурах организма за счет измерения собственного микроволнового (сверхвысокочастотного) излучения тканей в дециметровом или сантиметровом диапазоне (1-5 ГГц).

Существуют основные типы тепловизионных приборов.

• Термографы с охлаждаемой матрицей, использующие для охлаждения термочувствительного сенсора жидкий азот. Эти приборы могут применяться для обследования плановых больных, но малопригодны для использования в ургент-ной медицине, тем более у постели больного. Такие термографы отличает относительно высокая чувствительность. Существенное ограничение (помимо более крупных габаритов) - это необходимость постоянного наличия жидкого азота. В настоящее время в медицинской практике применяются редко.

• Термографы, не нуждающиеся в использовании жидкого азота, использующие микроболометрические или пирометрические матрицы. Имеют небольшие габариты и часто бывают портативными, отличаются простотой обслуживания. Такие медицинские термографы - универсальные приборы и могут использоваться для осмотра на дому, в приемном отделении, стационаре, поликлинике, реанимации, операционной. Чувствительность таких систем в настоящее время достаточно высока - современные приборы могут регистрировать изменение температуры в несколько сотых долей градуса. Относительный недостаток - более существенная погрешность в измерении абсолютных значений температуры, которая может значительно увеличиваться со временем. В связи с этим приборы требуют регулярной перекалибровки. Во многих приборах калибровка происходит автоматически при каждом включении. В настоящее время это наиболее распространенный тип тепловизоров в медицинской практике.

• Пирометры - приборы, дистанционно измеряющие, как и термографы, температуру поверхности тела на основе регистрации инфракрасного излучения, но одномоментно лишь в одной точке. Они отображают числовое значение температуры небольшого участка кожи, на который наведены. Отличаются существенно более низкой стоимостью, однако процесс обследования более трудоемок, занимает больше времени и значительно менее нагляден. Отсутствие целостного изображения несколько затрудняет комплексную оценку термографической картины.

• Жидкокристаллические пленки для контактной термографии. В настоящее время широко не распространены. Среди преимуществ можно назвать небольшую стоимость исследования. Недостатки - трудоемкость, возможность использования только на ровной поверхности, необходимость плотного равномерного контакта с сухой поверхностью кожи. Эта модификация тепловидения имеет относительно низкую чувствительность - около 0,4-0,5 °C.

• Приборы для радиотермометрии, которые иногда называют также «термотомографами» или «глубинными тепловизорами». Термограф данного типа имеет специальную антенну, регистрирующую излучение тканей в сверхвысокочастотном диапазоне, что позволяет измерять с точностью 0,3-0,1 °C температуру структур организма на глубине до 10 см, иногда и более (зависит от частоты и устройства антенны, а также свойств тканей). К сожалению, такие приборы

весьма чувствительны к помехам от различных электронных устройств. Ранее результаты считались достоверными лишь при работе в специальной экранированной камере. В настоящее время существуют приборы, использующие многодиапазонные помехозащищенные малогабаритные антенны.

В норме распределение теплового излучения симметричных участков тела у человека равномерно. Поэтому сущность медицинской термографии в значительной степени сводится к выявлению и определению степени термоасимметрий и их клинической оценке. У здоровых людей отмечают особенности симметричного распределения тепла. Так, например, глазничная область, губы, шея обычно бывают более теплыми, чем нос, верхняя часть лба и наружные сегменты лица.

Кроме этого, необходимо учитывать наиболее типичные температурные градиенты термограмм головы и конечностей (Wood E.M., 1965; Winsor T., 1971).

• Горизонтальный орбитальный градиент. В норме при равномерном инфракрасном излучении орбит температура внутреннего угла глазницы на 0,3-0,7° выше наружного.

• Продольный градиент верхних конечностей. Плечо обычно на 0,5-0,7° теплее тыла кисти.

• Продольный термальный градиент нижних конечностей. У большинства здоровых людей температура бедра на 0,6-1,1° выше температуры стопы.

Указанные градиенты относительны: если орбитальный сравнительно постоянен, то «конечност-ные» - достаточно вариабельны. Особенно это касается кистей рук - главного «теплообменника» организма. Термогенез кистей наиболее подвержен колебаниям из-за иннервационных, психоэмоциональных, медикаментозных и температурных воздействий.

2.6.2. Клиническое применение тепловидения

Наиболее часто тепловидение используется в следующих областях.

• Распознавание предопухолевых и опухолевых поражений грудных и щитовидной желез, орбит.

• Выявление начальных или развившихся стадий стенозирующих/окклюзирующих поражений сонных, подключичных, бедренных и подколенных артерий.

• Выявление поверхностно расположенных воспалительных процессов.

• Диагностика различных вариантов венозной патологии в конечностях, варикоцеле, катетери-зационных флебитов.

• Диагностика заболеваний суставов.

• Выявление некоторых заболеваний кожи, в том числе опухолей.

• Оценка эффективности терапии вышеперечисленных заболеваний.

Как видно из указанного перечня, «неврологический аспект» наиболее частых исследований представлен лишь выявлением каротидной недостаточности. Ни в коей мере не умаляя значимости выявления стенозирующих поражений сонных артерий, нередко протекающих малосимптомно, считаем себя вправе значительно расширить диапазон возможностей термографического исследования в неврологии, учитывая собственный 25-летний опыт использования телетермографии и радиотермографии в плановой и неотложной неврологии с изучением более 30 000 больных.

Известно, что классики неврологии полагали обязательным условием осмотр пациента в обнаженном виде, дабы не упустить какие-либо гипотрофии, диз-рафии и многое другое.
Так же как основу неврологического осмотра составляет определение различных асимметрий - со стороны ЧН, двигательной, чувствительной сферы, выявление анизотермий различных участков тела пациента составляет суть термографии. Поэтому мы стараемся всем больным при первом осмотре проводить корпоральную термографию, то есть термограмму всего тела.

Если при этом учесть, что термография - чрезвычайно чувствительный метод при относительно низкой специфичности, анализ термограмм становится творческим процессом, требующим непременного клинического анализа ситуации в каждом конкретном случае. Например, термоасимметрия орбитальной области может быть обусловлена совершенно разными процессами - от закупорки сонной артерии до опухоли верхней глазничной щели, от лагофтальма до кластерной мигрени.

Учитывая простоту, кратковременность, безопасность, безболезненность и доступность тепловидения, мы считаем этот прием идеальным для массовых безвыборочных осмотров населения на предмет выявления ранних стадий онкологических, сосудистых, воспалительных заболеваний грудных, щитовидной желез, почек, суставов, мошонки, конечностей, патологии сосудов каротидного бассейна и т.д.

При этом высокочувствительная корпоральная термография стала бы незаменимой для быстрого ориентировочного отбора пациентов: при анизотер-мии головы это наиболее вероятные пациенты невролога, нейрохирурга, окулиста или отоларинголога; при температурной асимметрии шеи или грудных желез больных направляют к эндокринологу либо онкологу, лица же с анизотермией конечностей - вероятные пациенты ангиологов, хирургов.

Подобный подход позволил бы значительно продвинуть концепцию всеобщей диспансеризации населения, которую то забывают, то вновь провозглашают.
Убедительной иллюстрацией информативности термографии в выявлении субклинических стадий ЦВЗ при массовых безвыборочных осмотрах могут служить

данные, полученные в 1994-1997 гг. при изучении 3015 сотрудников одного из предприятий легкой промышленности.

Первичная телетермография, осуществленная непосредственно на предприятии, у 377 обследованных (12,5%) выявила термоасимметрию головы и/или нижних конечностей. Из них 95 пациентов согласились на уточняющее обследование в диагностическом центре в условиях клиники - дуплексное сканирование, ТКДГ, в части случаев - МРТ или ангиографию.

В результате подробного обследования у 51 из 95 обратившихся (53,7%) подтвердилось наличие малосимптомного стенозирующего или окклюзи-рующего поражения магистральных артерий головы и/или нижних конечностей, что определило дальнейшие лечебно-профилактические мероприятия (рис. 2.142, см. цв. вклейку).

У остальных 44 пациентов не было выявлено артериальной патологии. При этом в большинстве случаев повторная телетермография у этих пациентов не показывала определявшуюся при первичном осмотре умеренную термоасимметрию головы или конечностей. Таким образом, эти наблюдения, расцененные нами как ложноположительные результаты скрининга, лишний раз убеждают в исключительной чувствительности тепловидения при невысокой его специфичности.

Вероятнее всего, причиной «первичных» анизо-термий были функциональные изменения микроциркуляции без гемодинамически значимых поражений магистральных артерий. Мы ни в коей мере не считаем указанные результаты обескураживающими. Напротив, мы полагаем, что в таком важнейшем вопросе, как состояние ангиологического статуса, лучше «перестраховаться», чем недооценить возможную угрозу здоровью. В этой связи гораздо более опасным представляется ложноотрицательный результат, когда исследователь пропускает начальные или даже развившиеся стадии сосудистого либо онкологического поражения.

Возвращаясь к использованию термографии в неврологии, укажем на ряд патологических состояний, вызывающих изменения инфракрасной активности различных участков тела пациентов.

Закупорка общей или внутренней сонной артерии, или же стеноз сосуда более 65-70%, как правило, сопровождается гипотермией орбиты на стороне окклюзии с термальным градиентом боле 0,5 °С (чаще от 1,5 до 2,5 °С) (см. рис. 2.151, цв. вклейка). Существует прямая зависимость между «разогревом» орбиты и надбровной области (зоны васкуляризации угловой и надбло-ковой артерий) и степенью сужения просвета сонной артерии. E. Wood при использовании термографии и ангиографии показал, что в случае, когда коллатералью для закупоренной внутренней сонной артерии служит гомолатеральная наружная сонная артерия, кратковременное пережатие ее ветвей еще более усиливает «похолодание» орбиты на стороне поражения.

Кластерная ГБ при тепловизионном осмотре в период обострения дает выраженное (до 1,5-2,0°) повышение инфракрасного свечения на стороне «гроздьев боли» (рис. 2.143, см. цв. вклейку).

Напротив, редкая, но чрезвычайно любопытная патогенетически холодовая мигрень (icecream headache), возникающая вследствие спазма в области сифона внутренней сонной артерии, дает выраженную преходящую гипотермию глазницы на стороне боли.

Височный артериит, как правило, сопровождается выявлением «тяжистой» гипертермии в проекции поверхностной височной артерии (рис. 2.144, см. цв. вклейку).

Стойкая выраженная гипотермия лица типа «маски Арлекина» характерна для синдрома Барракера-Симонса (рис. 2.145, см. цв. вклейку).

Характерные изменения термограммы головы наблюдаются при венозной церебральной дисцир-куляции - пульсирующем экзофтальме, синдроме Толоса-Ханта, а также при синдроме Мелькерссона-Розенталя. В последнем случае гиперемия губ и языка при обострении отечного синдрома дает четкую гипертермию, уменьшающуюся при проведении патогенетической терапии (рис. 2.146, см. цв. вклейку).
Наиболее распространенные формы поражения нервов лица - прозопопарез и невралгия тройничного нерва - имеют неопределенные термографические признаки, от выраженного локального «разогрева» в надбровье при обострении невралгии первой ветви тройничного нерва до относительной гипотермии на стороне болей второй и третьей его ветвей. Прозопопарез по большей части не приводит к существенной анизотермии лица.

Нами впервые описан любопытный признак - выраженный «разогрев» назолабиальной области у части больных с гипертензивными энцефалопатиями, которые сопровождались носовыми кровотечениями. При этом отмечена следующая клинико-инструмен-тальная динамика: если гипертонический криз с развитием указанной гипертермии завершался кровотечением и нормализацией АД, то параллельно с регрессом клинической симптоматики нормализовались и термограммы. Описанные наблюдения, вероятно, подтверждают викарность носовых кровотечений.

У больных с обострением синдрома позвоночной артерии чаще всего отмечают участки гипертермии в паравертебральной зоне C4-C5 на стороне болевого синдрома.

В отличие от С. Колесова и Л. Лихтермана, мы относительно редко выявляли выраженные анизотер-мии в паравертебральной зоне L4-S1 даже при подтвержденных дискогенных компрессиях. Однако мы солидарны с указанными авторами, а также с руководителем Академии термографии США доктором C. Wexler в плане выявления у большинства больных с компрессионным корешковым синдромом

L5-S1 «терматомов» (по аналогии с дерматомами), характеризующихся гипотермией в зонах корешковой иннервации пораженных нижних конечностей (рис. 2.147, см. цв. вклейку).

При изучении термограмм конечностей у больных с острым нарушением мозгового кровообращения нами впервые замечена выраженная уже на ранних сроках заболевания гипотермия в левых конечностях при правосторонних полушарных кровоизлияниях. Этот феномен позволяет в случае глубокой комы предположить вероятную локализацию гематомы и подтверждает известный тезис о функциональной асимметрии полушарий с преобладанием центров вегетативной регуляции в правой гемисфере.

В части наблюдений у больных с заднероговой формой сирингомиелии нами впервые зарегистрирована термоасимметрия торса по типу «полукуртки», соответствующая сегментарному диссоциированному расстройству чувствительности при этом заболевании.

Весьма информативна термография при динамическом наблюдении больных с ангиопатиями нижних конечностей различного генеза. Она демонстрирует эффективность или безуспешность медикаментозного и/или лекарственного лечения.

Горячие стопы с низким или обратным продольным градиентом конечностей характерны для больных эритромелалгией.

Наиболее яркие изменения термограмм отмечены при метастатических процессах (рис. 2.148, см. цв. вклейку).

Синдром Рейно сопровождается выраженными асимметричными изменениями на термограммах кистей, особенно после пробы с охлаждением, когда после 10-минутного погружения в холодную воду пальцы не разогреваются, как в норме (вследствие быстрого открытия артериовенозных шунтов), а длительно остаются гипотермичными (рис. 2.149, см. цв. вклейку).

Для большинства пациентов с вибрационной болезнью, в отличие от синдрома Рейно, более характерна симметричная гипотермия кистей, вплоть до «термической ампутации» при обострении. Умеренная гипотермия и замедленное восстановление после холодовой пробы в зоне иннервации одного или нескольких нервов типичны для их повреждения, компрессионных синдромов.

Как уже было указано, термогенез кистей весьма динамичен. В этой связи важным аспектом тепловидения кистей становится возможность использования термографии и ультразвука в антиникотиновой пропаганде.

Общеизвестно, что одно из приоритетных направлений национальной программы здорового образа жизни - борьба с курением. Мы в течение нескольких лет проводим соответствующие исследования.

Термография кистей и оценка кровотока по лучевым артериям были проведены 285 добровольцам-студентам в возрасте 19-24 лет. Приблизительно половина обследованных были курильщиками, остальные не имели такого пристрастия. Всем студентам проводили исходную термографию кистей и регистрацию допплеровского спектра кровотока по лучевым артериям. Оценивали симметрию инфракрасной активности, продольный градиент температуры (ее разницу между плечами, предплечьями и фалангами пальцев) и ЛСК по лучевым артериям (учитывались характер спектра, индекс циркуляторного сопротивления и другие показатели).

Следующие термографическое исследование и УЗДГ проводили в перерыве между занятиями, тотчас после перекура у курящих. В результате изменения термограммы от умеренной асимметричной гипотермии кистей до выраженного симметричного похолодания концевых фаланг в 2,5 раза чаще регистрировали в группе курильщиков. Динамическая допплерография показала одновременное развитие умеренного ангиоспазма (увеличение индекса цирку-ляторного сопротивления за счет снижения диастоли-ческой составляющей) на стороне более выраженной гипотермии кисти.

Однако наиболее интересными оказались термографические и УЗ-осмотры 3 сотрудников кафедры, молодых людей 30-34 лет, выкуривших в свете эксперимента первую в жизни сигарету и вместе со студентами прошедших инструментальные исследования. У всех троих исходная термальная активность была четко симметричной, так же как и ЛСК по лучевым артериям (рис. 2.150, см. цв. вклейку). Появившаяся тотчас после курения гипотермия кистей (похолодание в среднем на 0,7°) и возрастание индекса циркуля-торного сопротивления на допплерографии лучевой артерии подтвердили спазматический эффект курения (рис. 2.151, см. цв. вклейку). Таким образом, метод тепловидения позволяет чрезвычайно наглядно продемонстрировать негативные эффекты курения, что можно с успехом использовать для антиникотиновой агитации.
Следующие два аспекта применения тепловидения имеют значение не только для ургентной неврологии, но и вообще для неотложной медицины. Во-первых, речь идет о возможности неинвазивной диагностики субклинических стадий ятрогенного тромбофлебита. При динамическом тепловизионном и дуплексном УЗ-наблюдении за катетеризированной веной оказалось, что уже на 2-е сутки непрерывной катетеризации почти у 40% больных возникает постинъекционный флебит. Участки гипертермии по ходу катетеризированной вены, зафиксированные на термограмме, подтверждаются нарушениями венозного оттока по данным дуплексного УЗИ и отражают развитие ятро-генного флебита. Своевременное лечение позволяет предупредить дальнейшее развитие флеботромбоза, а повторный тепловизионный контроль - оценить эффективность превентивного лечения (рис. 2.152, см. цв. вклейку).

Не менее актуален динамический тепловизионный и УЗ-контроль за состоянием венозной циркуляций в нижних конечностях у больных с гемиплегиями. Наши

исследования, включавшие термографические осмотры, дополненные дуплексным сканированием и коагулограммами, показали, что у 60% больных с гемиплегией уже на 2-3-и сутки развивается претром-ботическое состояние, причем в 6 раз чаще в парализованной нижней конечности. Следует заметить, что у неврологических больных клиническое распознавание флебопатий затруднено из-за нарушений чувствительности и двигательной сферы. Более того, зачастую это сочетается и с нарушением речи. Вследствие этого, в отличие от больных терапевтических и хирургических отделений, неврологические больные, как правило, не предъявляют настораживающих жалоб на отечность, боли и тому подобные ощущения. Поэтому, если динамическая термография и УЗ-методы выявляют даже начальные признаки нарушения венозного оттока, необходимо срочное проведение превентивного лечения для предупреждения развития столь грозного осложнения, как тромбоэмболия легочной артерии (рис. 2.153, см. цв. вклейку).

Наши многолетние исследования по применению автоматического пневмомассажа нижних конечностей с целью профилактики тромбоэмболии легочной артерии с тепловизионным и УЗ-контролем показали несомненную пользу этого доступного немедикаментозного метода для ургентной медицины (рис. 2.154, см. цв. вклейку).

В отдельную главу можно выделить проблему применения термографии в комплексе с УЗ-методами в диагностике смерти мозга.

Точное подтверждение диагноза смерти мозга - весьма актуальная проблема как для реаниматологии, так и для трансплантологии в свете необходимости донорских органов. Общеизвестно, что именно больных неврологических и нейрохирургических отделений чаще других можно рассматривать в качестве потенциальных доноров (вчера еще здоровые молодые люди, сегодня - имеющие несовместимую с жизнью ЧМТ или разрыв внутримозговой аневризмы).

Исследования последних лет убедительно показали, что если смерть человека как личности, но не организма, неразрывно связана с гибелью мозга, то церебральная смерть полностью ассоциируется с прекращением внутримозгового кровотока и регистрацией так называемого стоп-феномена, который ранее устанавливали только с помощью контрастной церебральной ангиографии. Очевидно, что эта небезопасная и трудноосуществимая процедура для тяжелобольных недопустима.

Неинвазивные УЗ-методы и термография, очевидно, более этичны, доступны и даже более информативны. Характерные признаки смерти мозга, согласно нашим исследованиям, - это прекращение эхо-пульсации желудочковой системы, регистрации кровотока по глазничной артерии и снижение ЛСК по артериям виллизиева круга менее 10 см/с, реверберирующий кровоток во внутренних сонных и позвоночных артериях. Это сопровождается падением температуры во внутреннем углу глаза ниже 29 °С. Более того, мы впервые описали феномен обратного

термального градиента, заключающийся в регистрации относительного «разогрева» нижней трети лица по сравнению с параорбитальной зоной (рис. 2.155, см. цв. вклейку). Объяснение подобному признаку может дать известный феномен тампонады головного мозга, когда внутричерепное давление превышает системное артериальное. В таком состоянии циркуляторное сопротивление в системе внутренней сонной артерии становится настолько высоким, что артериальная кровь начинает шунтироваться в систему наружных сонных артерий.

Нам представляется, что значение подобного комплексного тепловизионного и УЗ-обследования при подтверждении диагноза смерти мозга трудно переоценить.

Если ко всему вышеизложенному присовокупить значительные возможности так называемой функциональной термографии, оценивающей эффективность медикаментозных или нелекарственных воздействий путем динамического слежения за термограммой человека на фоне компрессионных, холодовых, спиртовых, нагрузочных и других проб, станут видны значительные возможности и перспективы термографии в медицине вообще и в неврологии в частности.

В этом плане перспективным представляется метод термолокационного зондирования, позволяющий при помощи динамических телетермографических осмотров на фоне проб оценивать наличие очагов глубинного разогрева. В частности, таким способом можно оценить термогенез области проекций экстракраниальных сегментов сонных артерий, в бифуркациях которых чаще всего и локализуются окклюзирующие поражения. Как показали исследования последних десятилетий, стенозирующие атероматозные процессы, аналогичные как для кардиальных, так и для церебральных артерий, сопровождаются локальным изменением термогенеза вследствие турбулентностей потока, воспалительных изменений в толще бляшки, особенно при надрывах покрышки с подинтималь-ными кровоизлияниями и тромботическими наслоениями. В качестве иллюстрации можем привести комплексное тепловизионное и УЗ-исследование пациентки с верифицированным стенозирующим поражением внутренней сонной артерии порядка 80%. Традиционная термография вкупе с глубинной послойной термолокацией непосредственно над проекцией гетероэхогенной бляшки с неровной поверхностью показывают не только выраженную гипотермию орбиты на пораженной стороне, но и аномалию динамики температуры кожи непосредственно в проекции атеросклеротического поражения сонной артерии (рис. 2.156, см. цв. вклейку).
Проведенный в дальнейшем транскраниальный мониторинг средних мозговых артерий показал группы МЭС на стороне пораженной каротиды с вероятным источником из нестабильной атеросклеротиче-ской бляшки.

Учитывая все изложенное выше, можно смело утверждать, что применение высокочувствительного и быстроосуществимого тепловизионного исследования,

особенно в комплексе с ультразвуковыми методами, позволяет значительно улучшить выявление различных заболеваний и опасных осложнений. Ведь не напрасно несравненный Авиценна писал:

Болезнь любая, доктор это знает, Температуру тела изменяет...

Список литературы

1. Будадин О.Н., Иванушкин Е.Ф., Стулин И.Д. и др. Способ диагностики сосудистой патологии путем активного термолокационного зондирования // Патент России №2428102. 2011.

2. Карлов В.А., Стулин И.Д., Богин Ю.Н. Ультразвуковая и тепловизионная диагностика сосудистых поражений нервной системы. М.: Медицина, 1986. 260 с.

3. Колесов С.Н., Голованова М.В. Инфракрасная термометрия. Нижний Новгород, 2008. 80 с.

4. Колесов С.Н., Воловик М.Г. Современная методология тепловизионных исследований и тепловизион-ная диагностическая аппаратура // Оптический журнал. 2013. №6. С. 59-67.

5. Лихтерман Л.Б., Колесов С.Н., Кисляков А.Г. и др. Диагностическая теплорадиолокация в нейрохирургии // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 1986. Т. 10. С. 9-10.

6. Стулин И.Д., Будадин О.Н., Иванушкин Е.Ф. и др. Возможности метода активного термолокационного зондирования проекции сонных артерий у больных со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий // Оптический журнал. 2015. №7. С. 75-79.

7. Стулин И.Д., Гуревич К.Г., Солонский Д.С. и др. Термография и ультразвук в оценке курения как фактора риска сердечно-сосудистой патологии // Оптический журнал. 2013. №6. С. 68-71.

8. Стулин И.Д., Мнушкин А.О., Мусин Р.С. и др. Можно и нужно ли оживить угасающий интерес к тепловидению в неврологии? // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Специальный выпуск. 2003. С. 15-18.

9. Стулин И.Д., Синкин М.В., Солонский Д.С. и др. Диагностика смерти мозга. М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 112 с.

10. Barness R., Lawson R. Hemodynamics for the vascular surgeon // Arch. Surg. 1961. Vol. 115. P. 216-223.

11. Toutouzas K., Drakopoulou M., Aggeli C. et al. In vivo measurement of plaque neovascularisation and thermal heterogeneity in intermediate lesions of human carotid arteries // Heart. 2012. Vol. 98. N23. P. 1716-1721.

12. Wexler C.E. An overview of liquid crystal and electronic lumbar, thoracic and cervical thermography. Tarzana CA Thermographic Services Inc., 1981.

13. Winsor T. Vascular aspects of thermography // J. Cardiovasc. Surg. 1971. Vol. 12. P. 379-388.

14. Wood E.H. Thermography in the diagnosis of cerebrovascular disease // Radiology. 1965. Vol. 85. P. 270283.

2.7. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

А.Н. Ясаманова

2.7.1. Функционирование гемостаза

Биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение жидкого состояния крови, а с другой - предупреждение, остановку кровотечений и целостность кровеносных сосудов, обозначается как система гемостаза. Значение этой системы определяется еще и тем, что она препятствует проникновению крови из циркуляторного русла за его пределы, способствует обеспечению нормального кровоснабжения органов, сохранению необходимого объема циркулирующей крови, устранению последствий внутрисосу-дистого свертывания крови. Функционирование гемостаза в организме обеспечивают: стенки кровеносных сосудов, клетки крови (в первую очередь тромбоциты), молекулы адгезии (Р-селектин, ICAM-1, VCAM), факторы свертывания крови, система фибринолиза (плазминоген, антиплазмин, антитрипсин, эндогенные антикоагулянты [антитромбин III (АТ III), протеин С, протеин S, гепарин], а также калликреин-кинино-вая система. От функционирования гемостаза зависят эффективность кровоснабжения тканей, купирование геморрагий, а также развитие тромбозов и инфарктов органов. Этим и определяется ее общебиологическое значение и роль в патогенезе большинства заболеваний, в том числе в развитии острой сосудистой мозговой недостаточности.

Первыми в ответ на повреждение эндотелия реагируют клетки крови (тромбоциты). В связи с этим сосудисто-тромбоцитарная реакция на повреждение обозначается как «первичный гемостаз», а процесс свертывания крови - как «вторичный», хотя оба этих механизма взаимно индуцируют друг друга и функционируют сопряженно.

2.7.1.1. СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ, ИЛИ ПЕРВИЧНЫЙ, ГЕМОСТАЗ

Функционально-морфологическая связь стенок сосудов и тромбоцитов настолько тесна, что объединяется в единую систему, обозначаемую как сосуди-сто-тромбоцитарный, или первичный, гемостаз. Его нарушения являются причиной почти 80% случаев кровотечений и 95% - тромбообразований.

Сосудистый эндотелий

В физиологических условиях эндотелий является высокоспециализированной активной поверхностью, покрыт гликопротеинами, обладающими антиадгезивными свойствами; не активирует белки и не привлекает к себе клеточные компоненты крови. Заряд стенки сосуда положительный, что препятствует сближению тромбоцитов (имеющих также положительный заряд) с эндотелием. В норме сосудистый эндотелий обеспечивает барьерную функцию, регулирует метаболизм липидов, поддерживает

жидкое состояние крови, предотвращая тромбозы. Эндотелий кровеносных сосудов в норме обладает высокой тром-борезистентностью и играет важную роль в поддержании жидкого состояния крови и предупреждении тромбозов. Это обеспечивается прежде всего контактной инертностью эндотелиального монослоя, который в условиях физиологической нормы не активирует систему гемостаза. В настоящее время установлены основные субстанции, продуцируемые эндотелием. Это вазоактивные тканевые гормоны (вазодилататоры и вазоконстрикторы), модуляторы роста (индуцирующие и ингибирующие), модуляторы воспалительных реакций, а также регуляторы гемостаза и активаторы тромбоза. В настоящее время установлены основные продукты эндотелиальной клетки, секретируемые в субэндотелиальную зону и в просвет сосуда: эндотелиальный фактор релаксации или фактор расслабления гладкой мускулатуры - EDRF, который в последующие годы был индентифицирован как оксид азота. Артерии, вены и сосуды микроцирку-ляторного русла находятся в постоянном состоянии релаксации под действием непрерывно выделяемого эндотелием оксида азота. В эндотелии синтезируется ингибитор агрегации тромбоцитов - простациклин, являющийся одним из конечных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты и подавляющий тром-богенез. Простациклин, активируя аденилатциклазу, увеличивает содержание циклического аденозинмо-нофосфата, который вызывает релаксацию сосуда, а также тормозит активацию тромбоцитов. В эндотелии сосудов содержатся также натрийуретический пептид С-типа, участвующий в локальной регуляции сосудистого тонуса, угнетающий пролиферацию гладко-мышечных клеток, адреномедуллин, брадикинин, гистамин. К эндотелиальным сосудосуживающим факторам относят ангиотензин II, простагландин ПП 2, супероксиданион, эндотелин, тромбоксан А2, эндо-перекиси.

На внутренней поверхности кровеносных сосудов выявлено высокое содержание мукополисахаридов, а также комплекса «гепарин-антитромбин», фиксирующегося на эндотелии с помощью специальных рецепторов. На цитоплазматической мембране эндо-телиальных клеток синтезируется особый глико-протеин - тромбомодулин, связывающий тромбин, благодаря чему последний утрачивает способность вызывать свертывание крови, но сохраняет активирующее действие на систему двух важнейших антикоагулянтов - протеина С (ПС) и S. Эндотелиальные клетки способны стимулировать фибринолиз путем синтеза тканевого активатора плазминогена, ПС и элиминировать из крови активированные факторы свертывания и их метаболиты. На плазматических мембранах клеток эндотелия располагаются рецепторы к липопротеидам, гормонам, гепарину, тромбину, принимающие участие в инактивации активированных факторов системы гемостаза и являющиеся звеном атромбогенного потенциала сосудистой стенки. Эндотелиальные клетки поставляют в субэндотелий коллаген, эластин, ламилин, протеазы, тромбоспон-дин, мукополисахариды, витронектин, фибронектин, фактор Виллебранда. Они имеют большое значение для межклеточного взаимодействия и образования диффузного барьера,

предотвращающего попадание крови из внутрисосудистого пространства во внесосудистое.
Однако эндотелий обладает способностью менять свой антитромботический потенциал на тромбоген-ный. Такая трансформация происходит при метаболических изменениях сосудистой стенки (атеросклерозе, диабетической ангиопатии), гипоксии, повреждении стенок сосудов бактериальными эндотоксинами, иммунными комплексами, антифосфолипидными антителами, медиаторами воспаления [интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухолей (ФНО)].

Эндотелиальная дисфункция на молекулярном уровне - это, прежде всего, дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, анти-пролиферативных факторов, с одной стороны (NO, простациклин, тканевый активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора), и вазоконстриктив-ных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой стороны (эндотелин, супероксиданион, тромбоксан A_2, ингибитор тканевого активатора плаз-миногена). Нарушение барьерной функции эндотелия приводит к инфильтрации субэндотелиального слоя клетками крови (лимфоцитами и макрофагами), белками плазмы (С-реактивный белок сывороточный амилоид А), что неизбежно ведет к изменению его функциональных свойств: эндотелий начинает вырабатывать медиаторы дальнейшего поражения сосудистой стенки. Так, С-реактивный белок стимулирует секрецию эндотелиоцитами молекул межклеточной и сосудистой адгезии, а Р-селектин - веществ, инициирующих дальнейшее повышение проницаемости интимы и клеточную инфильтрацию сосудистой стенки.

При продолжительном повреждении эндотелия последний начинает играть ключевую роль в атеро-генезе благодаря увеличению сцепления моноцитов, макрофагов и возросшей проницаемости эндотели-ального слоя. При гиперхолестеринемии имеет место не только нарушение локальной продукции NO, но также генерация избыточного количества эндоте-лийзависимого супероксида, который инактивирует синтезированные молекулы NO, стимулирует окисление липопротеидов низкой плотности и способствует повреждению мембран эндотелиоцитов пероксини-тритом и гидроксильными радикалами. В участках сосудистой стенки, подверженных наибольшему гемо-динамическому стрессу, отмечается структурная перестройка эндотелиального актинового цитоскелета, в результате которой происходит локальное повышение проницаемости сосудистой интимы. Окисленные липопротеиды низкой плотности обладают высокой токсичностью, вызывают апоптоз сосудистых клеток, вазоконстрикторные реакции, то есть способствуют усилению эндотелиальной дисфункции.
На гемостаз оказывает существенное влияние и субэндотелий, обнажающийся при гибели эндоте-лиальных клеток, содержащий большое количество коллагена (типы I, II, III), при контакте с которым происходит активация тромбоцитов и системы

свертывания крови. Этот процесс реализуется при участии фактора Виллебранда, фибронектина и фибриногена. При генетически обусловленных и приобретенных дефектах субэндотелия, истончении и обеднении его коллагеном, дефиците фактора Виллебранда наблюдаются кровотечения.

Таким образом, антитромбогенный потенциал эндотелия определяется антиагрегационной активностью (продукцией простациклина, эндотелина, оксида азота), приводящей к ингибированию тромбоцитов; антикоагулянтной активностью (благодаря продукции АТ 3, гепарин-сульфата, ПС, S, тромбомодулина и соответственно к ингибированию всех факторов свертывания крови, стимуляции ат-3, инактивации 5 и 8 факторов, активации ПС), фибринолитической активностью (благодаря продукции тканевого активатора плазминогена) и элиминацией активированных факторов свертывания крови.

Таким образом, морфофункциональные изменения сосудистой стенки играют ключевую роль в механизмах тромбогенеза, однако тромбообразование может протекать не только по пути взаимодействия сосудистая стенка-тромбоцит, но и тромбоцит-тромбоцит.

Тромбоцитарный (клеточный) гемостаз

Под клеточным гемостазом понимают адгезию клеток (то есть взаимодействие клеток с чужеродной поверхностью, в том числе и с клетками иного вида), агрегацию (склеивание одноименных клеток крови между собой), а также высвобождение из форменных элементов веществ, активирующих плазменный гемостаз.

В настоящее время установлено, что абсолютно все клеточные элементы крови принимают участие в тромбогенезе, однако для тромбоцитов прокоагулянт-ная функция является основной. Функционирование тромбоцитарного гемостаза зависит от количества тромбоцитов в кровеносном русле и их активности. В крови здоровых людей содержится 170-350×10^9/л тромбоцитов. Уменьшение их количества ниже 80x10^9/л способствует кровоточивости, а увеличение - создает угрозу развития тромбозов. Однако важны качественный состав циркулирующих в крови тромбоцитов, наличие в крови ингибиторов их функции, выраженность нарушений в плазменной системе гемостаза.

Тромбоцит, являющийся безъядерной клеткой, в состоянии покоя имеет форму эллипсоида 0,51,0 мкм толщиной и 1,5-2,5 мкм в диаметре, с большим количеством секреторных гранул, которые находятся в краевом пучке микротрубочек. Внутри клетки содержатся митохондрии, несколько типов секреторных гранул, гликоген, плотная трубчатая и открытая каналикулярная система, представляющая сеть каналов, идущих из глубины клетки к ее поверхности. Внеклеточное пространство связано почти со всем внутренним пространством клетки. Из органелл тромбоцитов в функциональном отношении наиболее важна система микротрубочек, содержащая

сходный с актомиозином сократительный белок и гранулярный аппарат, от которого в значительной степени и зависит гемостатическая активность клетки. В тромбоците интенсивно протекают метаболические процессы: трансаминирование, окислительное фосфоли-рирование, потребляется кислород, образуются вода и двуокись углерода. В нем содержатся все ферменты гликолиза, цикла Кребса и пентозофосфатного пути; синтезируются белки, липиды, которые и определяют функционирование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

В цитоплазме не активированных тромбоцитов выделяют лизосомы, α- и δ-гранулы. Сферические α-гранулы (300-500 нм в диаметре) содержат белки и гликопротеины, участвующие в механизмах коагуляции, воспаления, иммунитета и репарации. α-Гранулы тромбоцитов содержат:

• тромбоцитарный фактор роста, осуществляющий репарацию, за счет усиления деления фибробластов;

• трансформирующий фактор роста В, вызывающий репарацию тканей;

• β-тромбоглобулин, влияющий на воспаление и репарацию тканей;

• тромбоцитарный фактор-4, нейтрализующий гепарин;

• фактор Виллебранда, осуществляющий адгезию тромбоцитов;
• фибриноген, фактор 5, регулирующий свертывание и адгезию тромбоцитов;

• протеин S - антикоагулянт;

• альбумин, осуществляющий связывание гормонов, токсинов и лекарственных препаратов;

• иммуноглобулин (Ig), играющий важную роль в иммунитете;

• гликопротеин и хемотаксический фактор.

δ-Гранулы (250-300 нм в диаметре) высокой плотности содержат аденозинтрифосфат (АТФ), адено-зиндифосфат (АДФ), серотонин, катехоламины и основные кофакторы коагуляции - кальций, магний, реализующие гемостатические функции тромбоцита.

Лизосомальные гранулы - более плотные по сравнению с α-гранулами, при секреции которых происходит выделение гидролитических ферментов (β-галактозидазы, β-глюкуронидазы, β-N-ацетил-глюкозаминидазы, β-N-ацетилгалактозаминидазы, α-арабинозидазы).

Тромбин и коллаген вызывают секрецию всех типов гранул. Адреналин, АДФ, тромбоксан А2 - только α-гранул.

Тромбоцит имеет двуслойную фосфолипидную мембрану с большим количеством рецепторов, связанных с G-белками. В настоящее время установлено шесть семейств

рецепторов, которые специфично связывают внешние активаторы, вызывая физиологические ответы тромбоцита. Наиболее изучены GPIb, взаимодействующий с фактором Виллебранда и коллагеном, а также GPIIb/IIIa, связывающийся с АДФ. В мембране тромбоцита находятся также и скрытые рецепторы, которые становятся доступными только при их активации, например рецептор фибриногена, необходимый для агрегации, а также рецептор факторов Va/Xα, необходимый для прокоагулянтной его активности.

Участие тромбоцитов в гемостазе определяется следующими его функциями: ангиотрофической, адгезивно-агрегационной и секреторной.

Ангиотрофическая функция связана с поддержанием нормальной структуры и функции стенок сосуда и способностью к репарации эндотелиальных клеток. С помощью электронной микроскопии установлено, что тромбоциты периодически смыкаются с эндоте-лиальными клетками и «изливают» в них свое содержимое. Уже через 30 мин после трансфузии меченых тромбоцитов около 80% их массы оказывается в эндотелии. Если эндотелиальные клетки лишаются тромбоцитарной подкормки, то они быстро подвергаются дистрофии и начинают пропускать через свою цитоплазму эритроциты. Таким образом, тромбоциты поддерживают эндотелий структурно и функционально, способствуя его регенерации при повреждении. Ежедневно на ангиотрофическую функцию расходуется около 15% всех циркулирующих тромбоцитов.
За счет адгезии и агрегации тромбоцитов происходит «запуск немедленного гемостаза» и формирование тромбоцитарной пробки. Благодаря секреции вазоактивных веществ (серотонина, катехоламинов, β-тромбомодулина), содержащихся в плотных и α-гранулах, тромбоцит поддерживает спазм поврежденных сосудов. Кроме того, тромбоцит регулирует местную воспалительную реакцию и иммунитет, осуществляет катализ реакций гуморальной системы свертывания с формированием фибринового сгустка.

Регулирование функций тромбоцитов осуществляется тремя типами веществ.

Первая группа состоит из соединений, находящихся вне тромбоцитов и взаимодействующих с его мембранными рецепторами (катехоламины, коллаген, тромбин и простациклин). Ко второй категории относятся вещества, образующиеся в тромбоцитах. Они взаимодействуют с рецепторами его мембраны (адреналин, простогландины, серотонин).

К третьей - вещества, синтезирующиеся внутри тромбоцитов: 12 эндогенных тромбоцитарных факторов.

P1 - подобен фактору V плазмы, ускоряет образование тромбина из протромбина.

P2 - фибринопластический фактор, ускоряющий процесс превращения фибриногена в фибрин.

P3 - тромбоцитарный тромбопластин.

P4 - антигепариновый фактор, устраняющий АТ-эффект гепарина. Освобождению этого фактора из тромбоцитов способствуют тромбин и фактор Хагемана. Антигепариновой активностью обладают не только разрушенные, но и интактные тромбоциты. Нейтрализация гепарина тромбоцитарным фактором P4 способствует запуску цепной реакции свертывания крови. При повышенной активности антигепаринового фактора создаются благоприятные условия для развития тромбозов и диссеминированного внутрисо-судистого свертывания крови.

P5 - фибриноген тромбоцитов, принимающий участие в агрегации тромбоцитов и способствующий прочности тромба.
P6 - антифибринолитический фактор (антиплаз-мин).

P7 - антитромбопластический фактор тромбоцита, замедляющий переход протромбина в тромбин. В присутствии гепарина его антикоагулянтное действие усиливается.

P8 - ретрактозим, который вызывает ретракцию сгустка крови вследствие сокращения особого кон-трактильного белка тромбоцитов - тромбостенина.

P9 - сосудосуживающий фактор тромбоцитов или серотонин, антагонист гепарина. Серотонин выделяется из тромбоцитов во время их агрегации, вызванной АДФ, адреналином, коллагеном. При этом он сам является активным инициатором агрегации тромбоцитов и в присутствии тромбина ускоряет переход фибриногена в фибрин.

P10 - котромбопластин, ускоряющий превращение протромбина в тромбин.

P11 - фибриностабилизирующий фактор, участвующий в образовании плотного сгустка.

P12 - АДФ, фактор агрегации тромбоцитов, способствующий агрегации и их адгезии к поврежденной стенке сосудов.

Функция тромбоцитов зависит от содержания в них АТФ, интенсивности гликолиза и окислительно-

го фосфолирирования. Активность гликолиза резко возрастает в период повышенной функциональной активности, особенно у молодых тромбоцитов.

Нестимулированные (неактивные) тромбоциты циркулируют в крови в виде гладких дискоидных клеток с незначительной метаболической активностью, в цитоплазме которых много актина и гранул разного состава. Такие тромбоциты не вступают в физиологически значимое взаимодействие с другими форменными элементами периферической крови или с эндотелиальными клетками, выстилающими сосуды.

Свойство тромбоцитов изменять свой гемостати-ческий потенциал связано с их способностью к активации, включающей адгезию, агрегацию и реакцию высвобождения, которые тесно связаны между собой.

А. Физиологическая активация тромбоцитов происходит при повреждении сосудистого эндотелия. Субэндотелиальные компоненты сосудистой стенки (фибриллярный и нефибриллярный коллаген, эластин, протеогликан) играют ключевую роль в адгезии тромбоцитов благодаря связыванию с фактором Виллебранда. Под действием физиологических стимуляторов *in vivo* происходит возбуждение тромбоцитарных гликопротеинов и фосфолипаз, усиленный обмен фосфолипидов и метаболизма арахидоновой кислоты, повышение обмена натрия и перераспределение ионов кальция. Затем дискоидный тромбоцит превращается в сферический с образованием псевдоподий. Изменение формы представляет собой раннее и обратимое проявление его активации. В тромбоцитарной мембране возникают волны «возбуждения», формируется большое количество коротких нитевидных псевдоподий, продвигающихся по открытой канальной системе. В результате этого процесса увеличивается площадь поверхности тромбо-цитарной мембраны, что необходимо для катализа реакций гуморальной системы свертывания крови и стабилизации тромбоцитарных агрегатов. Активация вызывается различными агентами, отличающимися друг от друга по химической структуре.
Б. Адгезия тромбоцитов является первой ступенью формирования гемостатического процесса и сопровождается их распластыванием на субэндотелиальном слое поврежденного сосуда. Этот процесс необходим для осуществления более полного взаимодействия тромбоцитарных рецепторов с лигандами и способствует дальнейшему прогрессированию тромбообра-зования. Фибриноген, фактор Виллебранда являются тромбоцитарными агонистами, приводя к дальнейшей активации этих клеток. Участие фактора Виллебранда в адгезии тромбоцитов обеспечивается связыванием мембран рецепторов в присутствии тромбина, АДФ или коллагена, что приводит к образованию первичного монослоя адгезированных на субэндотелии тромбоцитов. Тромбинемия, гиперкальциемия, активация свободнорадикальных процессов усиливают адгезивные свойства тромбоцитов. Ослабляют адгезию гепарин, ацетилсалициловая кислота, стрептоки-наза и особенно простациклин.

В. Стадия дегрануляции или секреция. При активации и адгезии тромбоцитов наблюдается сокращение микротубулярного кольца, внутриклеточные органел-лы сосредотачиваются в центре клетки, происходит слияние гранул с клеточной мембраной тромбоцита и экзоцитоз содержимого гранул в наружную микросреду. Вначале высвобождается содержимое плотных гранул. Высвобождение же содержимого α-гранул требует более сильной стимуляции тромбоцитов. Лизосомальные гранулы высвобождаются только в присутствии коллагена и тромбина.

При качественных дефектах тромбоцита (тромбоцитопатиях) происходят нарушения «реакции высвобождения» этих гранул. Одновременно возникают биохимические реакции в виде синтеза тромбоксана A_2 из арахидо-новой кислоты и фактора, активирующего тромбоциты (сложной липидной молекулы), усиливающиеся проагрегантами. С помощью циклооксигеназы эндотелиальных клеток образуется вещество с диаметрально противоположными свойствами тромбок-сану A_2 - простациклин, подавляющий активность фосфолипазы С тромбоцитов (в противоположность тромбоксану A_2, который активирует фосфолипазу С) путем повышения уровня циклического адено-зинмонофосфата. Дисбаланс между тромбоксаном и простациклином резко усиливает адгезию и реакцию высвобождения.

Г. Агрегация тромбоцитов связана с перегруппировкой его цитоскелета. Под действием белков, связывающих актин, происходит кластеризация поверхностных рецепторов и дальнейшая секреция внутриклеточных гранул. Конечным внутриклеточным этапом передачи сигнала является переход в функционально-активное состояние «скрытых» рецепторов фибриногена GP Пβ/ПIα и последовательное связывание фибриногена на поверхности тромбоцита. Последующее их взаимодействие путем образования между тромбоцитами фибриногеновых мостиков ведет к появлению агрегатов.

Изменение формы тромбоцита происходит при небольшом увеличении уровня внутриклеточного кальция, а агрегация и секреция гранул вызываются более высокими его концентрациями. Выделяемые тромбоцитами вещества не только ускоряют дальнейшую агрегацию тромбоцитов, но и могут повреждать эндотелий. В последние годы установлено, что активация и агрегация тромбоцитов происходят под действием большого числа физиологических агонистов, отличающихся друг от друга химической структурой и «точкой приложения» на тромбоцит. Поэтому для диагностики наследственных и приобретенных тром-боцитопатий, а также для контроля за эффективностью антиагрегантной терапии проводится исследование агрегационной активности тромбоцитов на разные индукторы (АДФ в разной концентрации, адреналин, коллаген, тромбин, ристомицин).

Сильные физиологические индукторы, такие как тромбин и коллаген, при взаимодействии со специфическими рецепторами приводят к мобилизации ряда сигнальных молекул внутри тромбоцита: кальция, 1,2-диацилглицерина, инозит-1,4,5-трифосфата. При этом наблюдаются все физиологические ответы тромбоцита: изменение формы клеток, их агрегация, секреция плотных, α и лизосомальных гранул. Слабые физиологические агонисты, например адреналин, вызывают секрецию только α-гранул. Действие первичных агонистов на клетку может усиливаться продуктами секреции гранул тромбоцита или же при клеточном контакте тромбоцит-тромбоцит, а также тромбоксаном A_2. Высвободившиеся из тромбоцитов факторы способствуют закрытию дефекта сосудистой стенки и развитию гемостатической пробки. Однако при

достаточно обширном поражении артерии дальнейшая активация тромбоцитов и их адгезия к травмированному участку сосудистой поверхности могут формировать основу для развития распространенного тромботического процесса с последующей окклюзией сосуда.

Ключевым моментом в активации гемостаза является взаимодействие тромбоцита с коллагеном эндотелия. В связи с этим оценка агрегационной активности тромбоцитов на индукцию коллагеном очень важна. Если адреналин усиливает первичную активацию тромбоцита только в присутствии внеклеточного кальция, то для агрегации и секреции требуется внутриклеточный кальций, возникающий при индукции таких сильных агонистов, как коллаген или тромбина. В венах взаимодействия специфических гликопро-теиновых комплексов тромбоцитарной мембраны с коллагеном достаточно для индуцирования адгезии, а затем и агрегации тромбоцитов. В артериях для адгезии тромбоцитов необходимо присутствие фактора Виллебранда, который является связующим мостиком между коллагеновыми волокнами субэндотелия и гликопротеиновыми рецепторами. Катализатором адгезии служит циклический аденозинмонофосфат.

Тромбин, АДФ, коллаген активируют фосфоли-пазу A_2 с выходом арахидоновой кислоты из фосфо-липидов мембран тромбоцитов и эндотелиальных клеток сосудистой стенки. В дальнейшем под влиянием циклооксигеназы из арахидоновой кислоты синтезируются простагландины. В тромбоцитах под влиянием тромбоксансинтетазы образуется тромбок-сан A_2, который служит также инициатором реакции дегрануляции.
В сосудистой стенке одновременно синтезируется простациклин ПГ12, являющийся сильным ингибитором тромбоцитарной агрегации. Простациклин-генерирующие процессы могут тормозиться β-тромбоглобулином, который высвобождается из α-гранул, ингибируя активность простациклинсинте-тазы. При контакте с сосудистой стенкой или при турбулентном токе крови тромбоциты выделяют эндо-перекиси простагландинов, которые используются эндотелиальными клетками для генерации простаци-клина. Такой механизм позволяет тромбоцитам участвовать в восстановлении эндотелия при его повреждении. Одним из важнейших следствий активации тромбоцитов является модификация комплекса мембранных гликопротеидов IIb/IIIa, который в результате конформационных изменений приобретает способность к связыванию фибриногена. В результате этого фибриноген, взаимодействующий с гликопроте-идами IIb/IIIa, образует «мостики» между активированными тромбоцитами, происходит их агрегация и формирование в зоне повреждения сосудистой стенки тромбоцитарного (белого) тромба.

Таким образом, основными стимуляторами адге-зивно-агрегационной функции тромбоцитов являются: турбулентное движение крови в зоне повреждения или стенозирования сосудов, коллаген, АДФ, серо-тонин, адреналин, тромбоксан A_2. А

главным кофактором адгезии тромбоцитов к субэндотелию - фактор Виллебранда, кальций, магний. Активированные тромбоциты принимают также участие в образовании фибринового сгустка, ускоряя работу коагуляционно-го каскада.

2.7.1.2. ПЛАЗМЕННО-КОАГУЛЯЦИОННЫЙ, ИЛИ ВТОРИЧНЫЙ, ГЕМОСТАЗ

Существующая тесная биологическая связь между тромбоцитами и эндотелием сосуда приводит к высвобождению из агрегированных тромбоцитов активного тромбоцитарного фактора свертывания P_3, который служит матрицей для взаимодействия плазменных факторов гемокоагуляции и регулятором коагуляционного гемостаза. Одновременно с активацией тромбоцитов происходит и активация плазменно-коагуляционных факторов крови. Это многоэтапный ферментативный процесс, в котором участвуют белки плазмы и тканей, надмолекулярные образования и ионизированный кальций.
Конечной целью коагуляционного гемостаза является формирование фибринового сгустка, который удерживает агрегаты тромбоцитов в месте повреждения сосудистой стенки. Условно выделяют три фазы плазменно-коагуляционного гемостаза.

• Первая фаза - образование протромбина или калликреин-кинин контактная каскадная активация, в результате которой в крови накапливается комплекс факторов, способных превратить протромбин в тромбин. В зависимости от пути формирования протромбиназы различают внешние и внутренние пути ее формирования.

• Во внешнем пути формирования протромбиназы основную роль играет тканевой фактор, который вырабатывается на клеточных поверхностях при повреждении тканей и образует с фактором VIIa и ионами кальция комплекс, способный перевести фактор X в фактор Xa, активирующий протромбин. Тканевый тромбопластин синтезируется моноцитами под влиянием эндотоксина, иммунных комплексов, липопротеинов, гистамина, серотонина, а также в процессе адгезии тромбоцитов. Другим источником тромбопла-стина являются эндотелиальные стенки сосудов, при повреждении которых его синтез значительно возрастает. Во внутреннем пути свертывания крови образование протромбиназы проходит без участия тканевого тромбопластина, а источником липопротинов служит тромбоцитарный фактор P_3 тромбоцита. В образовании протром-биназы принимают участие факторы плазмы XII, XI, IX, VIII, X, калликреин-кининовая система и тромбоциты. Пусковым механизмом является фактор XII, который активируется вследствие контакта крови с чужеродной поверхностью или при контакте крови с субэндотелием (коллагеном) и другими компонентами соединительной ткани при повреждении стенок сосудов. В результате внутреннего каскада реакций образуется комплекс факторов Xa с V на фосфоли-пидной поверхности в присутствии ионизированного кальция. Эта фаза длится от 4 мин 50 с до 6 мин 50 с.

• Вторая фаза - тромбинообразование. В эту фазу протромбиназа вместе с факторами V, VII, X и IV переводит неактивный фактор II (протромбин) в активный фактор На - тромбин. Эта фаза длится 2-5 с.

• Третья фаза свертывания крови - фибрино-образование. Возникший тромбин отщепляет от молекулы фибриногена два пептида А и два В, переводит его в фибрин-мономер, затем в фибрин-полимер. Фибриностабилизирующий фактор в присутствии кальция стабилизирует его в сгусток фибрина. Эта фаза длится 2-5 с. Ключевыми реакциями, инициирующими гемо-коагуляцию, являются, во-первых, контактная активация фактора XII, во-вторых, активация фактора VII тканевым тромбопластином и, в-третьих, связанные с ним реакции тромбоцитов (адгезия, агрегация и дегрануляция).

2.7.1.3. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Ограничителями чрезмерного образования тромбина и фибрина являются эндогенные антикоагулянты. Вещества, обладающие антикоагулянтной активностью, постоянно синтезируются в организме. Это AT III, гепарин, ПС, S и ингибитор тканевого фактора - TFPI, α2-макроглобулин, антитрипсин, оказывающие выраженное действие на все фазы свертывания крови. Недостаточность важнейших из них, таких как AT III и ПС, ведет к трансформации антитромбоген-ного потенциала сосудистой стенки на тромбогенный.

Среди первичных или эндогенных антикоагулянтов основное место занимает AT III, являющийся про-теолитическим белком плазмы и синтезирующийся в печени и в эндотелии сосудов. Он является основным ингибитором тромбина. На долю AT III приходится до 80% всей антикоагулянтной активности плазмы. Связывание гепарина с AT III ускоряет образование комплекса между AT III и тромбином. Гепарин диссоциируется из комплекса и связывается с другой молекулой AT III. Комплекс гепарин-AT III в значительном количестве фиксируется на эндотелии, что играет важную роль в поддержании устойчивости интимы кровеносных сосудов к образованию тромбов. В отсутствие гепарина скорость нейтрализации сериновых протеаз невелика. В присутствии гепарина этот процесс ускоряется до 100 тыс. раз. Нейтрализация активированных форм иных факторов свертывания крови происходит по аналогичному механизму. Действие AT III проявляется при интактном эндотелии. При врожденном и приобретенном его дефиците происходит усиленное тромбообразование. Ген AT III локализуется в хромосоме 1. Дефицит AT III наследуется как аутосомно-доминантное нарушение и встречается в 0,2-0,4% случаев. Тромботические осложнения у гомозиготных больных возникают практически в 100% случаев. В настоящее время известны два типа наследования дефицита AT III. При 1-м типе снижен синтез и уменьшено количество антикоагулянта. Молекулярный дефект при этом связан с делециями гена (мутации сдвига рамки) и единичными заменами нуклеотидов (нонсенсили миссенс-мутации). При 2-м типе количество AT III нормальное, но нарушена функция AT III. При этой патологии встречается аномальный

центр АТ III (сайт ингибирования) связывания с гепарином и дефект сайтов ингибирования гепарина и протеазы. Молекулярный дефект при втором типе вызван миссенс-мутациями, приводящими к замене аминокислот. При выраженном дефиците АТ III, а также при некоторых его аномалиях гепарин почти полностью утрачивает свои антикоагулянт-ные свойства. С этим механизмом связана одна из групп тромбофилий. При длительной недостаточности АТ III наращивание доз вводимого гепарина не сопровождается адекватным усилением антикоа-гулянтного эффекта препарата. Эту резистентность к гепарину удается преодолеть введением только концентрата АТ III или свежезамороженной плазмы. Однако длительное применение гепарина может снизить концентрацию АТ III в плазме больного, в связи с тем что комплекс АТ III-гепарин метаболизируется значительно быстрее, чем АТ III, не связанный с гепарином. Гепарин-индуцированное истощение АТ III провоцирует возникновение рикошетных тромбозов и тромбоэмболий. При дефиците АТ III рекомендовано длительное лечение непрямыми антикоагулянтами, такими как аценокумарол, варфарин под контролем ПС и S, что может способствовать повышению АТ III.

ПС, являясь одним из антикоагулянтов, ингибирует неферментные факторы свертывания крови (V, VIII), обладает антитромботическим свойством и поддерживает кровь в жидком состоянии. Он синтезируется гепатоцитами в эндотелии сосудов и циркулирует в крови в неактивной форме. Активация ПС идет параллельно с активацией факторов V и VIII. Кроме того, для его активации необходим тромбомодулин, который синтезируется эндотелием сосудов и находится на его поверхности. В присутствии ионов кальция тром-бомодулин связывает тромбин. Комплекс тромбин-тромбомодулин становится антикоагулянтным протеином, который способен активировать ПС. При этом действие ПС как физиологического антикоагулянта повышается в несколько тысяч раз. Активированный ПС вызывает увеличение концентрации тканевого активатора плазминогена путем нейтрализации его ингибитора. Под действием активированного ПС происходит увеличение фибринолитической активности крови, при этом тормозится агрегация тромбоцитов. Гипоксия, эндотоксины, интерлейкины, факторы некроза опухоли, повышение гомоцистеина приводят к нарушению активации ПС и повышению свертываемости крови. Врожденный дефицит ПС ведет к ранним и тяжелым тромбозам. Недостаточность ПС наследуется по аутосомно-доминантному пути и распространена у 5-15% больных с венозными тромбозами. Синтез ПС контролируется одним геном, локализованным на хромосоме 2. Дефицит ПС имеет два фенотипа. При 1-м типе снижены количество и функция антигена в одинаковой степени. Мутация в гене (миссенс-мутации) приводят к преждевременному окончанию синтеза или разрыву формирования вторичной структуры белковой молекулы с потерей ее стабильности. Делеции и вставки наблюдаются редко - менее 10%. При 2-м типе содержание антигена нормальное, но функция снижена. Дефицит ПС этого типа возникает вторично в связи с миссенс-мутациями, которые проявляются в специфических местах

(например, домен протеазы и сайт расщепления тромбина), в результате чего и возникает функциональная ингибирующая активность ПС.

Резистентность к активации ПС является наиболее частой причиной наследственной повышенной способности крови к свертыванию. Она наблюдается более чем у 50% больных с венозной тромбоэмболией. Исходно низкий уровень ПС отражает массивную активацию коагуляционных факторов и высокую вероятность плохого исхода. При дефиците ПС назначение непрямых антикоагулянтов (аценоку-марола, варфарина) рискованно, в связи с тем что они снижают не только активность в крови К-зависимых факторов (VII, IX, X и II), но и уровень ПС, что может усилить тромбогенность и привести к развитию множественных тромбозов. Поэтому при дефиците компонентов системы ПС показано переливание очищенных препаратов ПС и низкомолекулярных гепаринов, а также комбинации антиагрегантов.

Таким образом, биохимическая роль эндогенных антикоагулянтов в поддержании гемостаза в организме достаточно велика, поскольку они участвуют в регуляции свертывания и сохранении жидкого состояния крови в сосудистом русле, препятствуют переходу локального свертывания крови и тромбооб-разования в чрезмерно распространенное.

2.7.1.4. ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ (ПЛАЗМИНОВАЯ) СИСТЕМА

Ферментная система, вызывающая прогрессирующее расщепление фибриногена и фибрина, обозначается как фибринолитическая, или плазминовая, система. Главным действующим началом плазмино-вой системы является протеолитический фермент - плазмин, содержащийся в плазме в виде профермента плазминогена в количестве около 0,21 г/л. Активация плазминогена, как и свертывания крови, может осуществляться по внешнему и внутреннему механизму. Основным активатором внешнего механизма является тканевый эндотелиальный плазминогеновый активатор, содержащийся в эндотелиальных клетках поврежденного сосуда, который поступает в тромб и способствует переходу плазминогена в плазмин. Внутренний путь активации плазминогена осуществляется комплексом фактора XIIa с каллекреином и частично другими механизмами, в том числе анти-коагулянтным комплексом ПС + S. XIIa способствует переходу проактиватора плазминогена в активатор плазминоген; последний способствует переходу плазминогена в плазмин. Общий путь активации фибринолиза - независимо от того, каким образом происходит образование плазмина, последний ферментативно разрушает фибриноген и фибрин до мелких остатков ПДФ: X, Y, D, E. X и Y усиливают свертывание, вязкость, нарушают микроциркуляцию крови. D и E обладают антикоагулянтными свойствами и улучшают микроциркуляцию. ПДФ фагоцитируются и выводятся моноцитами и макрофагами. Плазминоген, поступающий в кровоток, нейтрализуется а2-плазминогеновым ингибитором. При отсутствии или нейтрализации а2-плазминогенового

ингибитора у пациентов отмечается неконтролируемый фибринолиз. Плазминовая система в значительно большей степени адаптирована к лизису фибрина и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), чем к лизису фибриногена. Однако при очень сильной активации этой системы регистрируется как фибринолиз, так и фибриногенолиз.

Сосудисто-тромбоцитарные и плазменно-коагуля-ционные компоненты гемостаза связаны между собой еще не до конца изученными связями. Тромбоциты в активированном состоянии способны влиять на процесс свертывания крови за счет содержащихся в них коагуляционных факторов - тромбопластинового фактора 3, прокоагулянтных фосфолипидов, факторов V и VIII, антигепаринового фактора 4. Влияя на свертывание крови, тромбоциты оказывают воздействие и на фибринолитическую систему. Это связано с тем, что на тромбоцитах существуют специализированные рецепторы для плазминогена, а это предполагает возможную активацию плазминогена тканевым активатором не только в присутствии фибрина, но и клеточной поверхности. В свою очередь, плаз-мин обладает способностью модифицировать глико-протеидные рецепторы на поверхности тромбоцита. Фибриноген является необходимым кофактором агрегации тромбоцита, так как он, связываясь с глико-протеидными рецепторами GP Пβ/IIIα на поверхности тромбоцита, образует мостик между ними. Таким образом, плазменные и тромбоцитарные компоненты гемостаза тесно взаимосвязаны. Общая современная схема гемостаза представлена на рис. 2.157.

Итак, система гемостаза функционирует по принципу надежности биологических систем и динамичности при взаимодействии всех ее звеньев. Существующий гемостатический баланс обеспечивает синхронное функционирование свертывания крови и фибринолиза. При этом активация коагуляцион-ного звена гемостаза сопровождается одновременным повышением активности фибринолитической системы и антитромбогенного потенциала сосудистой стенки, что служит проявлением механизма обратной связи, обеспечивающей жидкое состояние крови и целостность стенок сосудов.

2.7.2. Методы исследования системы гемостаза и сосудистой функции эндотелия

2.7.2.1. ИССЛЕДОВАНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА И МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Подсчет тромбоцитов в крови

Микроскопическое исследование тромбоцитов проводится при помощи фазового контрастирования на современных циллоскопах. Определение концентрации тромбоцитов - на автоматических лазерных анализаторах. Определение фактора формы (степени дискоидности) тромбоцитов оценивается модифицированным методом Латимера на современных агрегометрах. Относительное изменение

оптической экстинкции суспензии тромбоцитов при их переходе из хаотического в ориентированное состояние (и наоборот) зависит от степени дискоидности, то есть от соотношения малых и больших осей эллипсоида вращения.

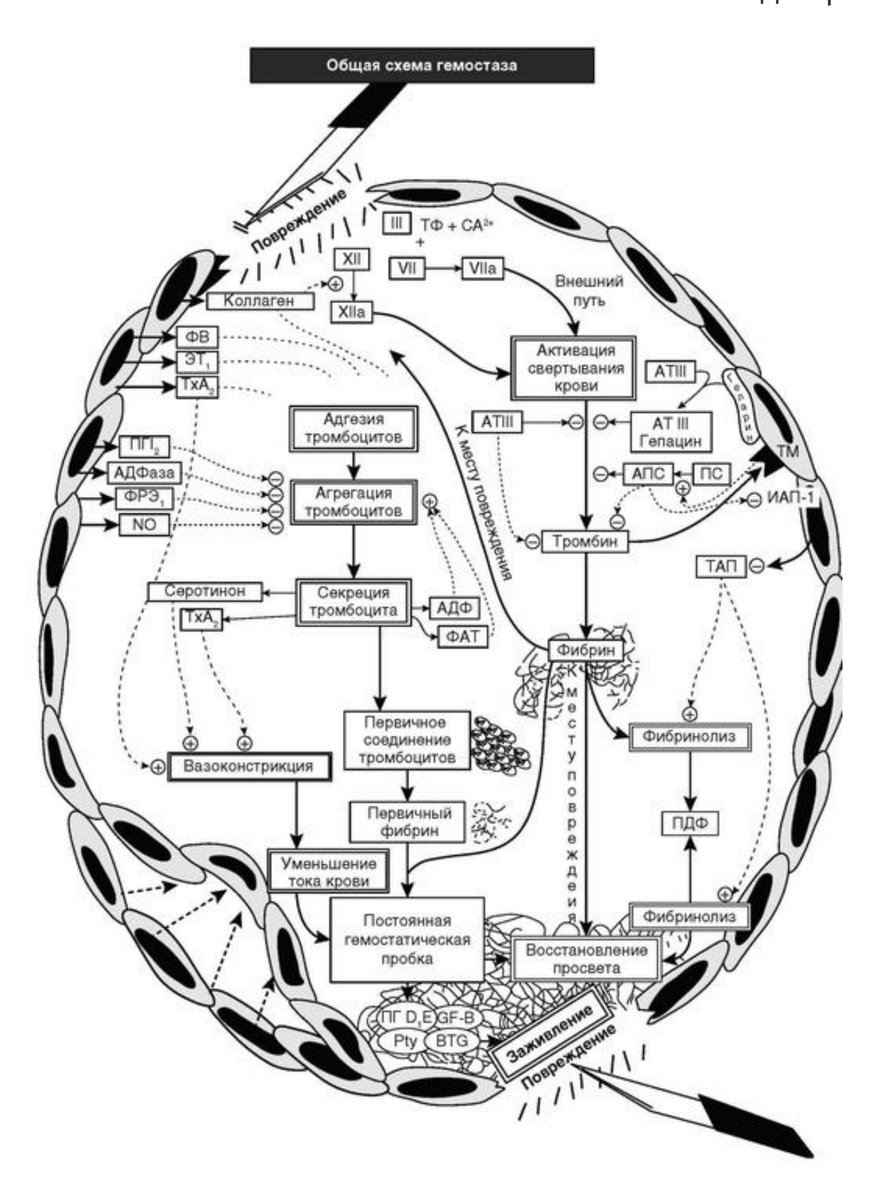


Рис. 2.157. Современная схема общего гемостаза

Этот параметр мало зависит от объема клеток и их концентрации и равен нулю для сферических клеток, причем тем больше, чем больше степень дискоидности клеток. Данный метод является одним из способов объективной оценки состояния формы тромбоцитов и применяется для оценки действия фармакологических препаратов на форму дискоид-ности тромбоцита (Latimer P., 1977).

Спонтанная агрегация тромбоцитов

Оценка спонтанной агрегации тромбоцитов проводится в стабилизированной цитратом натрия крови в условиях турбулентности в течение 5 мин без индуктора. Величина максимальной агрегации определяется по изменению интенсивности прошедшего через богатую тромбоцитами плазму света к уменьшению оптической

плотности вследствие увеличения числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, и снижения их концентрации в окружающей среде.

Индуцированная агрегация тромбоцитов

Оценка агрегации тромбоцитов с различными индукторами играет важнейшую роль в дифференциальной диагностике наследственных и приобретенных тромбоцитопатий и в оценке эффективности проводимой антиагрегантной терапии.

Определение агрегации тромбоцитов с АДФ

При исследовании агрегации тромбоцитов применяется аденозин-5-дифосфат динатриевая соль (АДФ). При малых дозах АДФ на агрегатограмме регистрируется двойная волна агрегации. Первая фаза (первичная волна) зависит от добавления экзогенного АДФ, вторая фаза (вторичная волна агрегации) связана с реакцией высвобождения собственных агонистов, содержащихся в гранулах тромбоцита. Вводимые извне большие дозы АДФ приводят к слиянию первой и второй волн агрегации. Повышая внутриклеточный кальций, АДФ приводит к активации кальций-зависимой фосфолипазы A_2 и отщеплению от мембранных фосфолипидов арахидоновой кислоты с последующим образованием тромбоксана A_2 при участии ферментов циклооксигеназы и тромбоксан-синтетазы.

Определение агрегации тромбоцитов с коллагеном

Для исследования агрегационной активности тромбоцитов на коллаген используется коллаген из кожи теленка, выделенный методом кислотной экстракции, растворимый, тип III, лиофильновысушенный с буфером и стабилизаторами из раствора с концентрацией 0,2%. Коллаген-индуцированная агрегация имеет достаточно выраженную латентную фазу (2-5 мин), затем, связываясь с рецепторами тромбоцита GP Iα/IIb, GP IV, коллаген стимулирует адгезию и инициирует процесс активации тромбоцита, изменяя его форму. После завершения латентного периода в тромбоците происходят процессы, приводящие к секреции плотных лизосомальных гранул и синтезу тромбоксана A_2, высвобождению фактора активации тромбоцита, активации фосфолипазы С, к изменению обмена простагландинов, что приводит к усиленному меж-тромбоцитарному взаимодействию и повышенному тромбообразованию.

Определение агрегации тромбоцитов с адреналином

Адреналин при контакте с тромбоцитом взаимодействует с α2-адренорецепторами, вызывая при этом ингибирование аденилатциклазы и снижение концентрации циклического аденозинмонофосфата.

Механизм, лежащий в основе реализации эффекта адреналина и развития первой волны агрегации, не зависит от образования тромбоксана A_2, реакции высвобождения или синтеза фактора агрегации тромбоцитов, а связан со способностью этого проагреганта прямо изменять проницаемость клеточной мембраны для кальция.

Вторичная агрегация при индукции адреналином является итогом развития реакции высвобождения и продукции тромбоксана A_2.

Определение агрегации тромбоцитов с ристо-цетином

Ристоцетин - это гликопептидный антибиотик, выделенный из *Nocardia lurida* с молекулярной массой около 4 кД, лиофильновысушенный, применяется с буфером и стабилизаторами из раствора с концентрацией 1,5%. Ристоцетин не изменяет метаболизм тромбоцитов. Он инициирует связывание фактора Виллебранда с мембранным гликопротеидом Iβ/IX тромбоцитарной мембраны и, таким образом, вызывает агрегацию. Фактор Виллебранда в присутствии ристоцетина соединяет тромбоциты в агрегаты. Однако в его отсутствие активация тромбоцитов не происходит.

Определение агрегации тромбоцитов с арахи-доновой кислотой

Арахидоновая кислота - это жирная кислота, содержащаяся в гранулах и мембранах тромбоцитов. Арахидоновая кислота выделяется из фосфолипидов и под действием фермента циклооксигеназы присоединяет кислород и образует эндоперекись - проста-гландин G_2, который быстро преобразуется в проста-гландин H_2, который, в свою очередь, преобразуется в тромбоксан A_2-индуктор агрегации тромбоцитов. Арахидоновая кислота предназначена для исследования агрегации тромбоцитов с целью дифференциальной диагностики между аспириноподобными дефектами агрегации тромбоцитов и наследственными заболеваниями - дефицитом пулов хранения тромбоцитов, а также для выявления ингибирующего действия ацетилсалициловой кислоты на агрегацию тромбоцитов.

2.7.2.2. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ

Основывается на определении в крови факторов, указывающих на системное его повреждение, а именно эндотелиальных клеток, экспрессии NO-синтетазы, молекул адгезии (селектин, ICAM), маркеров воспаления (С-белок, цитокины 1, 6 и 8) и фактора Виллебранда.

В настоящее время фактор Виллебранда рассматривается как основной экспериментально и клинически верифицированный маркер дисфункции эндотелия, позволяющий оценивать наличие и степень выраженности нарушения функционального состояния эндотелия. Это - гликопротеин, синтезируемый эндотели-альными клетками и циркулирующий в крови в концентрации 10 мкг/мл. В плазме фактор Виллебранда образует нековалентный комплекс с VIII фактором свертывания, который необходим для стабилизации VIII фактора в кровотоке. Посредством связывания фактора Виллебранда с рецепторами, расположенными на поверхности тромбоцитов, то есть гликопротеином Ib (GPIb) и гликопротеином 2b/3a (GP2b/3a), тромбоциты прикрепляются к стенке поврежденного сосуда, где такие компоненты

субэндотелия, как коллаген и гликозаминогликаны, становятся доступными для взаимодействия. Именно высокомолекулярные мульти-меры фактора Виллебранда наиболее гемостатически эффективны благодаря их способности к взаимодействию с тромбоцитами и большему сродству к связыванию с эндотелием. Соединение с тромбоцитарными рецепторами приводит к дальнейшей активации тром-боцитарных комплексов IIb/IIIa. При этом последние приобретают способность присоединять как фибриноген, так и фактора Виллебранда. В атеросклеротически измененных артериях наибольшую роль в агрегаци-онных процессах тромбоцитов играет именно связь фактора Виллебранда с гликопротеинами GP IIb/IIIa.

Фактор Виллебранда циркулирует в крови в виде комплекса с VIII фактором свертывания и обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с поврежденной поверхностью сосудов. Снижение его в плазме или отсутствие у него биологической активности является основной причиной болезни Виллебранда. Повышение фактора Виллебранда в плазме может являться одним из маркеров повреждения сосудистой стенки при различных претромботических состояниях и тромбозах. Метод определения активности фактора Виллебранда основан на его способности вызывать агглютинацию фиксированных и лиофиль-новысушенных тромбоцитов в присутствии антибиотика ристоцетина. Способность к такой агглютинации сохраняется у тромбоцитов после их фиксации формальдегидом, когда полностью утрачивается реакция на другие индукторы агрегации. Установлена линейная зависимость между степенью ристоцетиновой агрегации и количеством фактора Виллебранда. При болезни Виллебранда отмечается нарушение ристоце-тинагрегации.

2.7.2.3. ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛАЗМЕННО-КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА

Конечной целью коагуляционного гемостаза является формирование фибринового сгустка, который удерживает агрегаты тромбоцитов в месте повреждения сосудистой стенки.

Свертывание крови в целом представляет собой **многоступенчатый каскадный процесс,**протекающий с участием многочисленных факторов свертывания. Все факторы присутствуют в плазме в неактивной форме. Они обозначаются римскими цифрами и соответствующими названиями, в которых отражена их функция. Для обозначения активированных факторов свертывания добавляется буква «а». Фактор VI изъят из классификации, так как представляет собой активированный фактор V. Некоторые из факторов свертывания не имеют цифровых обозначений.

Процесс свертывания крови принято условно разделять на две основные фазы:

1) *фаза активации* **-** многоступенчатый этап свертывания, завершающийся активизацией протромбина (фактор II) с превращением его в активный фермент тромбин (фактор Па);

2) *фаза коагуляции* **-** конечный этап свертывания, в результате которого под влиянием тромбина фибриноген (фактор I) превращается в фибрин.

1. Фаза активации. Центральным звеном сложных химических превращений этой фазы является образование так называемого «активатора протромбина», который представляет собой ферментный комплекс, состоящий из активированных факторов свертывания Ха, Va, ионов Ca^{2}+ и фосфолипопротеи-дов. **Источником** фосфолипидов являются фосфо-липопротеиды, высвобождающиеся при повреждении тканей, в частности эндотелия сосудов или соединительной ткани (тканевой тромбопластин - фактор III), а также фосфолипопротеиды мембран тромбоцитов, выходящие в плазму при их разрушении (тромбо-цитарный фактор 3).
Таким образом, формирование ключевого ферментного комплекса этой фазы - «активатора протромбина» - происходит двумя путями, в соответствии с которыми различают две системы свертывания:

1) *внешняя система,* которая активируется при повреждении тканей в течение нескольких секунд. Фосфолипопротеиды, выходящие из тканевых клеток (тканевый тромбопластин, или фактор III), в присутствии ионов Ca^{2}+ активируют фактор VII (проконвер-тин). Последний в комплексе с фосфолипопротеидами поврежденной ткани и ионами Ca^{2+}, в свою очередь, активирует фактор X, входящий затем в состав «активатора протромбина»;

2) *внутренняя система,* активация которой происходит несколько медленнее (в течение минут) и без участия тканевого тромбопластина. Пусковым фактором этого механизма является фактор XII (фактор Хагемана), который активируется двумя путями:

• при контакте крови с коллагеном субэндотелия поврежденного сосуда или с любой чужеродной поверхностью (стеклом, металлом, каолином и т.д.);

• при ферментативном расщеплении фактора Хагемана протеолитическими ферментами (кал-ликреином, тромбином, трипсином и др.) с участием высокомолекулярного кининогена.

Фактор XIIa активирует фактор XI. Последний, в свою очередь, активирует фактор IX. Наконец, фактор IXa образует ферментный комплекс с фосфолипо-протеидами, высвобождающимися при разрушении тромбоцитов (то есть с тромбоцитарным фактором 3), который в присутствии ионов Ca^{2+} и плазменного фактора VIIa (фактора Виллебранда) активирует фактор X. Последний также входит в состав «активатора протромбина». Образовавшийся двумя путями ключевой ферментный комплекс - «активатор протромбина» - протеолитически расщепляет неактивный предшественник протромбин (фактор II) (молекулярная масса 72 000 Да), в результате чего образуется активный протеолитический фермент тромбин (молекулярная масса 35 000 Да),

представляющий собой пептидазу. Действие тромбина не ограничивается только протеолизом фибриногена на следующем этапе свертывания крови. Тромбин способствует также необратимой агрегации тромбоцитов, а также активирует ряд факторов свертывания (V, VIII, XIII). Следует помнить, что внешний и внутренний механизмы свертывания взаимосвязаны между собой: между отдельными их этапами существуют своеобразные «мостики» - альтернативные пути для процессов коагуляции. Так, комплекс факторов ХПа-калликре-ин-кининоген (внутренний механизм) ускоряет активацию фактора VII (внешний механизм), а фактор VIIa ускоряет активацию фактора IX (внутренний механизм).

2. Фаза коагуляции. В течение этой фазы происходит образование фибрина из его предшественника фибриногена.

Процесс протекает в два этап:

• на первом этапе фибриноген расщепляется тромбином на четыре растворимых мономера фибрина (по два пептида А и В), у каждого из которых имеются по 4 свободные связи;

• на втором этапе мономеры соединяются друг с другом, формируя полимеры, из которых строятся волокна фибрина. Процесс необратимой полимеризации фибрина происходит с участием фибриностабилизирующего фактора XIII в присутствии ионов Ca^{2+}.

Однако на этой стадии трехмерная сеть волокон фибрина, которая содержит эритроциты, тромбоциты и другие клетки крови, все еще относительно рыхлая. Свою окончательную форму она принимает после ретракции сгустка, возникающей при активном сокращении волокон фибрина и выдавливании сыворотки. Благодаря ретракции сгусток становится более плотным и стягивает края раны.

В отличие от обычного процесса полимеризации волокон фибрина из его мономеров при этом синдроме значительно снижается чувствительность к тромбину и нарушается процесс полимеризации фибрин-мономеров. Это происходит в результате того, что часть фибрин-мономеров образуют с фибриногеном и продуктами его распада комплексные крупно- и среднемолекулярные соединения - растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК). Они плохо реагируют на действие тромбина, обладая относительной тромбинрезистентностью, но образуют гель при добавлении к плазме этанола, протамина сульфата или β-нафтола. Это и есть феномен неферментативного свертывания, или феномен паракоагуляции. Выявление РФМК имеет важное значение для диагностики ДВС-синдрома.
Для определения состояния гемокоагуляции используют несколько групп методов.

I. Методы, позволяющие выявить внутрисосуди-стую активацию системы свертывания крови.

Базисные методы, характеризующие процесс свертывания в целом, отдельные его фазы, а также позволяющие оценить внешний и внутренний механизмы коагуляции.

1. *Время свертывания крови.* В норме время свертывания составляет 5-10 мин.

Удлинение времени свертывания свидетельствует о значительных сдвигах в системе гемокоагуляции и чаще указывает на:

• выраженную недостаточность факторов, участвующих во внутреннем механизме коагуляции;

• дефицит протромбина;

• дефицит фибриногена;

• наличие в крови ингибиторов свертывания, в частности гепарина.

2. *Определение времени рекальцификации стабилизированной крови (плазмы).*

Метод основан на измерении времени свертывания тромбоцитарной плазмы при добавлении в нее оптимального количества кальция хлорида или каолина, что обеспечивает стандартизацию контактной активизации факторов свертывания. В норме время рекальцификации плазмы с кальция хлоридом составляет 60-120 с, с каолином - 50-70 с.

Изменения этого показателя неспецифичны и указывают лишь на общую тенденцию к гиперкоагуляции (укорочение времени рекальцификации) или к гипо-коагуляции (увеличение показателя).

Удлинение времени рекальцификации может быть обусловлено:

• недостаточностью большинства плазменных факторов свертывания (кроме факторов VII и

XIII);

• дефицитом тромбоцитарного фактора III (при выраженной тромбоцитопении или нарушении реакции высвобождения);

• избыточным содержанием в плазме ингибиторов свертывания (гепарина);

• наличием ДВС-синдрома.

3. *Определение активированного частичного тром-бопластинового времени (АЧТВ).* Принцип метода заключается в определении времени свертывания плазмы в условиях стандартизации не только контактной, но и фосфолипидной (тром-бопластиновой) активации факторов свертывания. С этой целью к плазме добавляют смесь каолина и кефалина (тромбопластиновый активатор), а также кальция хлорида и по секундомеру

определяют время свертывания плазмы. В норме АЧТВ (кефалин-каоли-новое время) составляет 35-50 с.

Уменьшение АЧТВ свидетельствует о гиперкоагуляции и склонности к тромбозам, увеличение - о гипо-коагуляции крови. АЧТВ чрезвычайно чувствительно к дефициту плазменных факторов свертывания, участвующих во внутреннем механизме свертывания (факторы XII, XI, IX, VIII) и не зависит от дефицита тромбоцитов или их функциональной недостаточности (в связи с добавлением кефалина).

АЧТВ удлиняется также при наличии в крови ингибиторов свертывания (гепарина) и может быть использовано как чувствительный тест для контроля за лечением гепарином.

4. *Протромбиновое время (ПВ, протромбиновый индекс).*

Метод представляет собой еще одну модификацию определения времени рекальцификации плазмы при добавлении в нее тканевого тромбопластина человека или кролика, что приводит к «запуску» свертывания по внешнему механизму. Тканевый тромбопластин в комплексе с фактором VII и ионом Ca^{2+} активирует фактор X, входящий в состав «проактиватора протромбина». В норме ПВ составляет 12-18 с и во многом зависит от активности тканевого тромбопластина, использованного при исследовании. Поэтому в большинстве случаев для определения этого показателя одновременно по той же методике исследуют плазму донора и вычисляют так называемый протромбино-вый индекс (ПИ): ПИ=(ПВд/ПВб)x100°/o, где ПИ - протромбиновый индекс, ПВд и ПВб - ПВ донора и больного соответственно. В норме протромбиновый индекс составляет 90-100%. Чем больше ПВ, свидетельствующее о гипокоагуляции крови, тем меньше значения протромбинового индекса.

Удлинение ПВ (уменьшение протромбинового индекса) интегрально отражает недостаточность плазменных факторов, участвующих во внешнем механизме свертывания и в активации протромбина (VII, X, V), а также на конечных этапах коагуляции (I и II).

Наиболее частыми причинами такого изменения являются:

• прием непрямых антикоагулянтов (фениндион, аценокумарол, неодикумарин и др.);

• дефицит соответствующих витамин К-зависи-мых факторов свертывания (факторы II, VII, ГХ, X) при тяжелых поражениях паренхимы печени (гепатит, цирроз, рак) и недостаточности витамина К (механическая желтуха, нарушения всасывания в кишечнике, дисбактериоз кишечника и т. п.);

• дефицит фибриногена (гипофибриногенемия), являющегося К-независимым фактором свертывания (тяжелые поражения паренхимы печени и др.);

• наличие феномена паракоагуляции, в частности при ДВС-синдроме.

Международное нормализованное отношение (МНО) - показатель системы свертывания крови.

Основные показания к применению: лечение перо-ральными антикоагулянтами непрямого действия - варфарином, аценокумаролом и другими аналогами.

МНО - показатель, рассчитывающийся при определении ПВ.

Определение МНО гарантирует возможность сравнения результатов при определении ПВ, обеспечивая точный контроль терапии непрямыми антикоагулянтами.

Для диагностики нарушений свертывания крови используют показатель ПВ, выражающийся в секундах. В тех случаях, когда определение ПВ применяют для оценки проведения лечения варфарином, используется показатель МНО. Этот показатель позволяет выразить результаты ПВ с учетом использования в различных лабораториях коммерческих препаратов тромбопластина, используемого в определении ПВ. Такой подход гарантирует возможность сравнения результатов, полученных в разных лабораториях, и проведения более точного контроля при лечении антикоагулянтами непрямого действия.
МНО вычисляется при делении ПВ пациента на значение нормального ПВ, далее результат возводится в степень, показатель которой равен международному индексу чувствительности (ISI или МИЧ) тромбопластина:

МНО = (ПВ пациента/среднее нормальное ПВ).

Доза антикоагулянта подбирается так, чтобы поддерживать МНО на необходимом уровне, в зависимости от заболевания. Наиболее часто используемым антикоагулянтом непрямого действия в клинической практике является варфарин. Применять анализ целесообразно с одновременным определением АЧТВ.

Референтные значения МНО: в каждом конкретном случае необходимо поддерживать МНО на определенном уровне. Дозы назначаемого препарата выбираются лечащим врачом.

В норме: МНО=0,8-1,15.

При лечении венозного тромбоза: МНО=2,0-3,0.

При лечении артериальной тромбоэмболии, рецидивирующей системной эмболии: МНО=3,0-4,0. В целях профилактики пристеночных тромбозов при мерцательной аритмии: МНО=1,5-2.

Увеличение показателя МНО: болезни печени, дефицит витамина К, внутрисосудистое свертывание, наследственный дефицит факторов II (протромбин), V, VII, X, афибриногенемия, гипофибриногенемия (уровень фибриногена менее 50 мг/100 мл), дисфи-бриногенемия, лечение кумарином, циркулирующие антикоагулянты.

5. *Тромбиновое время (ТВ).*

Метод оценки тромбинового времени заключается в определении времени свертывания плазмы при добавлении в нее тромбина со стандартной активностью, который обладает способностью индуцировать превращение фибриногена в фибрин без участия других факторов свертывания крови.

В пробирку с 0,2 мл плазмы, установленную в водяной бане при температуре 37 °С, добавляют 0,2 мл стандартного раствора тромбина и по секундомеру определяют время образования сгустка. В норме тромбиновое время составляет 15-18 с.
Определение тромбинового времени позволяет оценить конечный этап свертывания крови (превращение фибриногена в фибрин). Тромбиновое время, таким образом, зависит от концентрации фибриногена, его свойств и наличия в крови ингибиторов тромбина (гепарин, AT III).

Причинами удлинения тромбинового времени являются:

• афибриногенемия и гипофибриногенемия;

• ДВС-синдром и другие патологические состояния, сопровождающиеся феноменом паракоагу-ляции с нарушением процесса полимеризации фибрина и нарастанием концентрации в крови ПДФ;

• тяжелые поражения белковосинтетичекой функции печени, сопровождающиеся снижением синтеза фибриногена;

• острый фибринолиз;

• увеличение в крови концентрации ингибиторов тромбина (AT III, гепарина).

Определение тромбинового времени используется для контроля за лечением гепарином и фибриноли-тиками.

6. *Тромбоэластография.*

Широкое распространение в клинической практике получил метод тромбоэластографии, который позволяет регистрировать свертывание крови и изменения упругости сгустка крови во времени (ретракцию и лизис).

Основной частью любого типа тромбоэластографа (гемокоагулографа) является кювета, в которую вносят исследуемую кровь. В кювету погружают стержень с диском или пластиной на конце, которая не касается ее стенок. Стержень связан с регистрирующим устройством тромбоэластографа. Специальное устройство придает кювете колебательно-вращательные движения, которые могут передаваться на стержень (и регистрирующее устройство), только когда в кювете, заполненной кровью, начнется образование нитей фибрина. По мере образования и уплотнения сгустка амплитуда колебаний стержня увеличивается и достигает максимума.

Показатели тромбоэластограммы следующие:

1) время реакции (R) - время от начала исследования до начала свертывания крови (первых отклонений тромбоэластограммы от прямой линии) - характеризует в основном первую фазу коагуляции. В среднем у здоровых людей время реакции (R) составляет 4-10 мин;

2) время коагуляции (K) - время от начала движений стержня прибора до момента, когда амплитуда тромбоэластограммы составит 20 мм - интенсивность образования фибрина. В норме время коагуляции (K) - 5-7 мин;

3) максимальная амплитуда тромбоэластограммы в норме - 45-65 мин.

Для гиперкоагуляции крови характерно укорочение R, K и увеличение максимальной амплитуды, а для гипокоагуляции - удлинение R и K и уменьшение максимальной амплитуды.

В целом чувствительность тромбоэластографии к нарушениям гемокоагуляции достаточно низкая, сопоставимая с чувствительностью времени свертывания крови, а тромбоэластографические показатели лишь весьма приблизительно отражают отдельные стадии процесса коагуляции. Тем не менее тромбо-эластография может использоваться в клинической практике для динамического контроля за лечением антикоагулянтами.

7. *Определение фибриногена.*

Наибольшее распространение в клинической практике получили два метода определения фибриногена:

1) гравиметрический метод заключается в высушивании и взвешивании сгустка, который образуется при добавлении в плазму 0,2 мл стандартного раствора тромбина;

2) колориметрический метод также основан на превращении фибриногена в фибрин путем добавления в плазму раствора тромбина. Фибриновый сгусток подвергают гидролизу, а в гидролизат добавляют биуретовый реактив (см. выше) и колориметрируют, определяя концентрацию белка. Оба метода дают близкие результаты. Содержание фибриногена в плазме здорового человека составляет 2-4 г/л. Уменьшение концентрации фибриногена наблюдается при:

• врожденной недостаточности фибриногена (афибриногенемия, гипофибриногенемия, некоторые варианты дисфибриногенемии);

• тяжелых заболеваниях паренхимы печени (цирроз, рак, гепатит);

• ДВС-синдроме;

• остром фибринолизе.

Нередко встречается увеличение концентрации фибриногена. Наиболее частыми причинами гипер-фибриногенемии являются:

• острые инфекционные заболевания;

• острые и хронические воспалительные заболевания;

• злокачественные новообразования;

• тромбозы и тромбоэмболии, в том числе у больных с острым инфарктом миокарда, ишемическим инсультом и т.п.

Оценка свертывания крови с помощью описанных базисных тестов позволяет составить общее ориентировочное представление о процессе коагуляции крови. При этом следует иметь в виду, что такие показатели, как время свертывания крови и время рекальцификации плазмы, обладают весьма низкой чувствительностью, специфичностью и, следовательно, информативностью: они изменяются, как правило, лишь при выраженных нарушениях коагуляции крови и не позволяют судить (хотя бы предположительно) о повреждениях отдельных ее механизмов и этапов.

Преимуществом в этом отношении обладают четыре базисных теста:

1) тромбиновый;

2) протромбиновый;

3) АЧТВ или АКТ (их изменения сходны);

4) фибриноген.

Они позволяют судить не только о состоянии всей свертывающей системы в целом, но и о возможной недостаточности отдельных факторов свертывания.

• При дефиците фактора VII (проконвертина), участвующего только во внешнем механизме свертывания, удлиняется только ПВ, а тромби-новый тест и АЧТВ остаются без изменения.

• При дефиците факторов XII, XI, IX, VIII и пре-калликреина, участвующих только во внутреннем механизме коагуляции, изменяются АЧТВ (и АКТ), а протромбиновое и тромбиновое время свертывания остаются нормальными.

• При дефиците факторов X, V, II, на которых замыкаются оба механизма свертывания, нарушения обнаруживаются как в протромбиновом тесте, так и в АЧТВ. Тромбиновое время при этом не изменяется.

• При нарушениях количества, структуры и свойств фибриногена (фактор I) изменения выявляются при выполнении всех трех базисных тестов. При этом целесообразно также оценить уровень фибриногена в сыворотке крови.

• При дефиците фактора XIII показания всех трех базисных тестов оказываются нормальными.

II. Методы, позволяющие дифференцировать дефицит отдельных факторов свертывания крови

Дальнейшее уточнение механизмов нарушения коагуляции крови проводят с помощью дифференцирующих тестов, подробно описанных в специальных руководствах.

III. Методы, позволяющие выявить внутри-сосудистую активацию системы свертывания крови. Определение высокомолекулярных производных фибриногена

Наиболее важными в практическом отношении высокомолекулярными производными фибриногена являются нижеследующие.

1. РФМК - представляет собой высокомолекулярные растворимые комплексы фибрин-мономера с фибриногеном и с продуктами расщепления фибриногена/фибрина. В норме РФМК не обнаруживаются. Появление РФМК в плазме свидетельствует о нарушении процесса нормальной полимеризации фибрин-мономеров. РФМК плохо коагулируют под влиянием тромбина, обладая относительной тромбинрезистент-ностью.

Для выявления РФМК в клинической практике чаще используются так называемые паракоагуляци-онные тесты. Они основаны на феномене неферментативного свертывания РФМК: при добавлении к плазме, в которой содержатся РФМК, 50% раствора этанола или 1% раствора протамина сульфата из растворимых комплексов фибрин-мономера с продуктами расщепления фибриногена/фибрина и фибриногеном высвобождаются фибрин-мономеры, которые затем полимеризуются с образованием геля. Проба с 50% раствором этанола является более чувствительной. В пробирку набирают 0,15 мл 50% этанола и 0,5 мл плазмы. Пробирку встряхивают и помещают в штатив при комнатной температуре. Проба расценивается как положительная, если через 1-10 мин в пробирке образуется гель. Помутнение или появление небольшой зернистости является признаком отрицательной пробы (нормальный показатель). Проба с протамина сульфатом позволяет выявить не только полимеризацию фибрин-мономеров, высвобождающихся из РФМК, но и обнаружить осаждение ранних продуктов расщепления фибриногена/фибрина. Образование геля во всех разведениях протамина сульфата больше характерно для повышения уровня ранних продуктов расщепления фибриногена/фибрина. Положительные результаты обеих проб встречаются при ДВС-синдроме или массивных тромбозах и тромбоэмболиях, сопровождающихся активацией системы фибринолиза.

2. Продукты деградации фибриногена (ПДФ) в небольших количествах образуются и в норме в результате расщепления фибрина, присутствующего в плазме и в отложениях, под влиянием плазми-на. Повышение содержания ПДВ - признак усиливающегося внутрисосудистого свертывания крови или массивных тромбоэмболий, сопровождающихся активацией фибринолитической системы.

Для определения ПДФ в крови используют различные иммунологические и неиммунологические методы. Наиболее простым из них является проба с протамина сульфатом. В пробирку набирают 0,4 мл свежей сыворотки крови и добавляют 0,1 мл 1% раствора протамина сульфата. Помутнение или мелкую зернистость оценивают как отрицательный результат (норма), а образование геля, хлопьев или нитей фибрина - как положительный, свидетельствующий о повышении содержания ПДФ в сыворотке крови больше 0,015 г/л.

В основе иммунодиффузного метода определения ПДФ лежит образование дуг преципитации на агаровой пластине, на которую наносят на определенном расстоянии друг от друга исследуемую и анти-фибриногеновую сыворотки. Обычно используют стандартную антисыворотку, которую помещают в центральные лунки на агаровой пластинке. В периферические лунки вносят исследуемую сыворотку в различных разведениях (в 2, 4, 8, 16 и 32 раза). Результат определяют через сутки инкубации при комнатной температуре. При повышении в сыворотке ПДФ более 0,016-0,020 г/л на агаровой пластинке определяются дуги преципитации. Если известна чувствительность стандартной антифибриногено-вой сыворотки, иммунодиффузный метод позволяет количественно определять содержание ПДФ в исследуемой сыворотке.

Повышение концентрации ПДФ в сыворотке крови более 0,015 г/л чаще всего наблюдается:

• при ДВС-синдроме;

• при массивных тромбозах и тромбоэмболиях, сопровождающихся активацией фибринолиза;
• при лечении фибринолитическими препаратами.

2.7.2.4. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

В условиях физиологической нормы постоянно встречаются ситуации, которые «запускают» процесс плазмокоагуляции. Ограничение этого процесса осуществляется с помощью так называемых физиологических антикоагулянтов, которые, будучи естественными ингибиторами различных факторов коагуляции, тормозят начавшееся свертывание крови.

Различают две группы физиологических антикоагулянтов.

Источник KingMed

Первичные физиологические антикоагулянты, постоянно содержащиеся в крови

• АТ III - гликопротеид - естественный ингибитор тромбина и активированных факторов свертывания (Ха, XIIa, IXa). АТ III образует с гепарином быстродействующий комплекс - гепарин-АТ III. Ген, ответственный за синтез АТ III, локализуется на хромосоме 1 в положении q23-q25.1 и инактивирует ферментные факторы свертывания крови - тромбин, 10а и 9 факторы.

• АТ III является важнейшим ингибитором свертывания, на долю которого приходится $^{3}/_{4}$активности всех физиологических ингибиторов коагуляции. Он инактивирует все ключевые факторы свертывания: тромбин (На), фактор Ха, IXa, XIa, VIIa, XIIa. Кроме того, АТ III является плазменным кофактором гепарина, образуя с ним комплекс, обладающий выраженными антикоа-гулянтными свойствами. АТ III и гепарин взаимодействуют с факторами свертывания и порознь, но в этом случае ингибирование обратимо.

• Дефицит АТ III (наследственный или приобретенный) сопровождается тяжелым тромботи-ческим состоянием, характеризующимся рецидивирующими тромбозами магистральных вен конечностей и внутренних органов, тромбоэм-болиями легочной артерии, инфарктами различных органов. При этом антикоагулянтная активность гепарина, вводимого парентерально, резко снижается из-за отсутствия кофактора - антитрипсина III.

• Гепарин оказывает свое действие только при наличии полноценного АТ III в крови; определение его необходимо как для мониторинга гепа-ринотерапии, так и для выявления резистентности больных к гепарину.

• ПС - антикоагулянтный энзим, селективно ингибирующий факторы Va и VIIIa, препятствующий переходу протромбина в тромбин.

• Протеин S - кофактор ПС в процессе инактивации Va и VIIIa факторов свертывания крови.

• Дефицит или аномалия ПС и S-витамин K-зависимый гликопротеид, синтезируется в печени и сосудах. Ген, ответственный за синтез ПС, локализован на хромосоме 2 (q13-q14), инактивирует факторы свертывания 5а и 8а. Аномалии коагуляционнного фактора V-мута-ция Лейдена-резистентности коагуляционного фактора v1691 G>A, дисфункция антикоагуля-ционной системы ПС и склонность к рецидивирующим тромбозам.

• Антитрипсин I - ингибитор тромбина, факторов IXa, XIa, XIIa, плазмина и калликреина и др.

Источник KingMed

Вторичные физиологические антикоагулянты

Вторичные физиологические антикоагулянты образуются в процессе свертывания крови и фибрино-лиза в результате дальнейшей ферментативной деградации ряда факторов свертывания, вследствие чего они после начальной активации утрачивают способность участвовать в гемокоагуляционном процессе и приобретают свойства антикоагулянтов. Это:

• фибрин - обозначаемый AT I, AT V, AT VI, антитромбопластин. Образующийся в процессе коагуляции плазмы фибрин и являющийся, по сути, конечным продуктом этого процесса одновременно адсорбирует и инактивирует большие количества тромбина и фактора Ха, то есть функционирует и как физиологический AT IX - продукт расщепления протромбина тромбином. Нарушает активацию протромбина и протромбиназы;

• ауто-Н-антикоагулянт - продукт расщепления тромбином ПС. Конкурентно ингибирует фактор Ха; блокируя антиплазмины, повышает фибри-нолиз; является кофактором адреналин-агрегации тромбоцитов;
• антитромбопластины - отработанные продукты активации факторов VII или X, ингибируют действие тканевого тромбопластина или его комплекса с фактором VII;

• метафактор Va - ингибитор фактора Ха;

• метафактор XIa - ингибитор комплекса факторов XIIa-XIe;

• фибринопептиды - продукты протеолиза фибриногена тромбином. Обладают анти-На-свойствами;

• ПДФ - продукты расщепления фибрина плаз-мином. Нарушают полимеризацию фибрин-мономеров, блокируют фибриноген, ингиби-руют фактор Ка, фибринолиз и агрегацию тромбоцитов, оказывают слабое анти-Па-действие.

2.7.2.5. ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

При определенных видах патологии в плазме могут накапливаться очень мощные иммунные ингибиторы свертывания крови, являющиеся специфическими антителами против того или иного фактора. Такие антитела могут вырабатываться против любых факторов свертывания крови, но чаще всего в клинической практике встречаются ингибиторы факторов VIII и IX. Кроме того, при ряде аутоиммунных процессов и парапротеинемиях в крови могут накапливаться патологические белки, обладающие либо АТ-действием, либо ингибирующим влиянием на факторы Ха, II или V.

Для диагностики антифосфолипидного синдрома применяют три типа тест-систем:

• определение антикардиолипиновых антител;

• определение антител к фосфатидилсерину;

• определение антител к некоторым белкам, связанным с фосфолипидными мембранами.

2.7.2.6. ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ (ПЛАЗМИНОВАЯ) СИСТЕМА

Система фибринолиза - антипод системы свертывания крови; обеспечивает растворение фибрино-вых нитей, в результате чего в сосудах восстанавливается нормальный кровоток. Фибринолитическая система имеет строение, аналогичное системе свертывания крови. Это **-**компоненты системы фибриноли-за, находящиеся в периферической крови:
• органы, продуцирующие и утилизирующие компоненты системы фибринолиза;

• органы, разрушающие компоненты системы фибринолиза;

• механизмы регуляции.

Система фибринолиза в норме оказывает строго локальное действие, так как компоненты ее адсорбируются на фибриновых нитях. Под действием фибри-нолиза нити растворяются, в процессе гидролиза образуются вещества, растворимые в плазме - ПДФ - они выполняют функцию вторичных антикоагулянтов, а затем выводятся из организма.

Значение системы фибринолиза - растворение нитей фибрина, обеспечивающее реканализацию сосудов и поддержание крови в жидком состоянии.

Основные компоненты системы фибринолиза следующие:

Плазмин (фибринолизин) вырабатывается в неактивном состоянии в виде плазминогена. По своей природе это белок глобулиной фракции, вырабатывается в печени. Много его в сосудистой стенке, в грануло-цитах, эндофилах, легких, матке, предстательной и щитовидной железах.

В активном состоиянии плазмин адсорбируется на фибриновых нитях и действует как протеолитический фермент. В больших количествах плазмин может мутировать и фибриноген, образуя продукты дегридации фибрина и фибриногена, которые тоже являются вторичными антикоагулянтами.

При повышении количества плазмина уменьшается количество фибриногена, возникает гипоили афи-бринолитическое кровотечение.

Активаторы фибринолиза превращают плазми-ноген в плазмин. Делятся на плазменные и тканевые.

Плазменные активаторы включают три группы веществ: различные фосфатазы плазмы крови - они находятся в активном состоянии - это активные (прямые) активаторы (физиологические). Кроме того, трипсин: вырабатывается в поджелудочной железе, попадает в двенадцатиперстную кишку, там всасывается в кровь. В норме трипсин находится в крови в виде следов. При поражении поджелудочной железы концентрация трипсина в крови резко возрастает. Он полностью расщепляет плазминоген, что приводит к резкому снижению фибринолитической активности.
Активность урокиназы - она вырабатывается в юкстагломерулярном аппарате почек. Встречается в моче, поэтому моча может обладать слабой фибрино-литической активностью. Активаторы бактериального происхождения - стрепто- и стафиллокиназы.

Непрямые активаторы находятся в плазме в неактивном состоянии, для их активации нужны белки лизокиназы: тканевые мукокиназы - активируются при травме тканей; плазменные лизокиназы - самый важный XII фактор свертывания крови.

Тканевые активаторы находятся в тканях, тесно связаны с клеточной структурой и освобождаются лишь при повреждении ткани; всегда находятся в активном состоянии; сильное, но ограниченное действие.

Ингибиторы фибринолиза делятся на:

• препятствующие превращению плазминогена в плазмин;

• препятствующие действию активного плазмина. Сейчас существуют искусственные ингибиторы, которые используются для борьбы с кровотечениями: Е-аминокапроновая кислота, апротинин.

Основные фазы ферментативного фибрино-лиза

I фаза: активация неактивных активаторов. При травме ткани освобождаются тканевые лизокиназы, при контакте с поврежденными сосудами активируются плазменные лизокиназы (XII плазменный фактор), то есть происходит активация активаторов.

II фаза: активация плазминогена. Под действием активаторов от плазминогена отщепляется тормозная группа, и он становится активным.

III фаза: плазмин расщепляет фибриновые нити до ПДФ. Если участвуют уже активные активаторы (прямые) - фибринолиз протекает в 2 фазы.

Понятие о ферментативном фибринолизе

Процесс неферментативного фибринолиза

идет без плазмина. Действующее начало - *комплекс гепарина С*. Данный процесс идет под контролем **следующих веществ:**

• тромбогенные белки - фибриноген, XIII плазменный фактор, тромбин;
• макроэрги - АДФ поврежденных тромбоцитов;

• компоненты фибринолитической системы: плаз-мин, плазминоген, активаторы и ингибиторы фибринолиза;

• гормоны: адреналин, инсулин, тироксин.

Комплексы гепарина действуют на нестабильные фибриновые нити (фибрин S): после действия фибрино-стабилизирующего фактора комплексы гепарина (на фибрин J) не действуют. При этом виде фибринолиза не идет гидролиз фибриновых нитей, а идет конформационное изменение молекулы (фибрин S из фибриллярной формы переходит в тубулярную).

В нормальных условиях взаимодействие системы свертывания крови и системы фибринолиза происходит таким образом: в сосудах постоянно идет микросвертывание, что вызвано постоянным разрушением старых тромбоцитов и выделением из них в кровь тромбоцитарных факторов. В результате образуется фибрин, который останавливается при образовании фибрина S, тонкой пленкой выстилающего стенки сосудов, нормализуя движение крови и улучшая ее реа-логические свойства. Система фибринолиза регулирует толщину этой пленки, от которой зависит проницаемость сосудистой стенки. При активации свертывающей системы активируется и система фибринолиза.

Таким образром, плазминовая система в основном предназначена лизировать фибрин. Однако плаз-мин легко может разрушать фибриноген, факторы V, VIII. Антиплазминовая система защищает белки от действия плазмина, сосредотачивая его действие на фибрине.

2.7.3. Маркеры активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свертывающей системы крови и фибринолиза

В настоящее время эффективность и достаточность лечения оценивается не только по клиническим признакам ишемических явлений в органах, результатам инструментальных исследований (дуплексного сканирования, нейровизуализации), но и по устранению тех маркеров активации системы гемостаза, которые выявляются у больных до начала лечения. В этом отношении исследование динамики признаков активации системы гемостаза приобретает важное клиническое значение. Правильный и эффективный выбранный метод лечения необходим для устранения тромбогенных сдвигов. Так, при одних видах тромбозов и ишемии преобладают активация тромбоцитарного гемостаза и тромбозы артерий, при других - нарушения

коагуляционного гемостаза и венозные тромбозы, при третьих - как коагуляционные, так и тромбо-цитарные нарушения.

2.7.3.1. МАРКЕРЫ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА

• Повышение спонтанной агрегации тромбоцитов.

• Повышение индуцированной агонистами агрегации тромбоцитов.

• Повышение концентрации в плазме крови компонентов α-гранул тромбоцитов - антигепаринового фактора (фактора 4) или β-тром-боглобулина.

• Повышение выделения с мочой стабильного метаболита тромбоксана A_2 - тромбоксана B_2;

• Укорочение продолжительности жизни меченых тромбоцитов в циркуляторном русле больного.

2.7.3.2. МАРКЕРЫ АКТИВАЦИИ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗА

Активация свертывающей и фибринолитической системы крови в подавляющем большинстве случаев возникает сопряженно. В плазме крови одновременно возрастает как количество продуктов протеолиза факторов свертывания крови, так и комплексных соединений «тромбин-антитромбин», «плазмин-антиплаз-мин». Однако при некоторых видах тромбофилий эта закономерность может нарушаться. В связи с этим для выявления внутрисосудистой активации свертывающей и плазминовой систем исследуют несколько маркеров.

• Маркеры тромбинемии. Под влиянием тромбина от молекул фибриногена отщепляются фибри-нопептиды А и В, образуются фибринмономе-ры и их олигомеры, обозначаемые как РФМК или растворимый фибрин, повышение которых сопряжено с тромбинемией.

• Признаком тромбинемии является также повышение содержания в плазме комплексов «тромбин-антитромбин». В таком комплексе образуется новый антигенный маркер.

• Маркеры ранней активации свертывания крови. В эту группу входит большая группа маркеров, отражающих наличие в плазме активированных факторов свертывания - факторы VII, X, IX.

• Маркер глобальной оценки активации свертывания крови и фибринолиза - D-димер. В настоящее время исследование в плазме или в сыворотке крови D-димера признается одним из лучших скрининг-тестов, определяющих внутрисосуди-стое свертывание крови. По снижению этого показателя судят об эффективности проводимой антитромботической терапии.

2.7.3.3. МАРКЕРЫ АКТИВАЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Основными лабораторными маркерами повреждения эндотелия кровеносных сосудов являются:

• повышение содержания в плазме крови фактора Виллебранда, которое определяется методом определения изменения ристоцетин-агрегации тромбоцитов либо иммуноферментным тестом с помощью антител к фактору VIII;

• снижение фибринолитического ответа на компрессию сосудов;

• повышение содержания в плазме крови ингибиторов сосудистого активатора плазминогена PAL-1 и PAL-2;

• дефицит метаболитов простациклина;

• повышение содержания свободного тромбомо-дулина в плазме и моче с помощью антитромбо-модулинового моноклонального Ig.

При проведении диагностического поиска следует учитывать несколько важных принципов.

• Обследование больных с повышенной кровоточивостью следует начинать с определения наиболее простых показателей: количества тромбоцитов в крови, их размеров, длительности кровотечения.

• Если выявляется тромбоцитопения, первый этап дифференциальной диагностики должен быть направлен на исключение у больного аплазии кроветворения, гемобластозов, B_{12}-дефицитной анемии, болезни Маркиафавы-Микели, метастазов рака в костный мозг, а также ДВС-синдрома. С этой целью проводятся такие исследования, как стернальная пункция, трепанобиопсия, гастродуоденоско-пия, рентгенологическое исследование легких, УЗ-исследование и др.

Если названная патология отсутствует, необходимо последовательно исключить возможность гете-роиммунной формы заболевания (реакция на лекарственные препараты или на острую вирусную инфекцию) и симптоматических аутоиммунных форм заболевания, развившихся на фоне другого основного патологического процесса: системной красной волчанки, ревматоидного артрита, хронического лимфолейкоза, хронического активного гепатита, цирроза печени и др.
Если результаты этого диагностического поиска оказались отрицательными, следует думать о возможной аутоиммунной идиопатической тромбоци-топенической пурпуре. В этих случаях диагноз подтверждается:

• отсутствием признаков болезни в раннем детстве у пациента и у кровных родственников;

• хорошим эффектом глюкокортикоидной терапии;

• другими, более сложными методами исследования функции тромбоцитов, например методом Диксона, в основе которого лежит количественное определение антител на поверхности тромбоцитов.

Если при подсчете тромбоцитов в крови их число оказалось нормальным, то с определенной долей вероятности следует проводить диагностический поиск заболеваний, в основе которых лежит нарушение функций тромбоцитов - тромбоцитопатий. С этой целью необходимо определить способность кровяных пластинок к адгезии и агрегации с различными стимуляторами (АДФ, адреналин, коллаген, бычий фибриноген и ристомицин). Ориентируясь на данные, представленные в специальных таблицах справочников по лабораторной диагностике, и учитывая результаты других клинических, лабораторных и инструментальных тестов, а также данные анамнеза, вполне возможна диагностика основных форм тромбоцитопатий.

Наконец, при обнаружении признаков нарушенного высвобождения целесообразно прибегнуть к более сложным методам исследования, включая электронную микроскопию.

2.7.4. Основные нарушения системы гемостаза

2.7.4.1. ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫЙ СИНДРОМ

Самостоятельная форма патологии гемостаза - гиперкоагуляционный синдром (ГС) - преимущественно лабораторный признак повышения (ускоренного) свертывания крови при отсутствии образования тромба в артериальной или венозной системе или в системе микроциркуляции. Однако при этом регистрируется состояние повышенной готовности циркулирующей крови к свертыванию.
Основные лабораторные признаки ГС:

• уменьшение времени свертывания;

• уменьшение АЧТВ;

• укорочение ТВ;

• повышение агрегационных показателей тромбоцитов в ответ на добавление индукторов - АДФ, ристоцетина, коллагена, тромбина;

• постоянное удлинение фибринолиза как свидетельство его истощения.

Клиническая картина ГС неспецифична: головные боли, слабость, быстрая утомляемость. Один из характерных симптомов - при взятии крови из вены она сворачивается в игле, а пунктированные вены быстро выходят из строя - тромбируются и склерозируются. В основе формирования ГС лежит активация по тем или иным причинам механизмов свертывания крови при сохранном сбалансированном

противодействии противосвертывающих систем. Так, при активации агрегационной активности тромбоцитов в сосудистом русле противостоят выбросы простациклина, оксида азота из клеток сосудистого эндотелия. При активации свертывания крови по внутреннему механизму при участии фактора Хагемана I противостоит система - тромбомодулин-ПС. А при активации свертывания крови, осуществляющегося по внешнему механизму при участии тканевого тром-бопластина и VII фактора, противостоит ингибитор тканевого тромбопластина, который выбрасывается эндотелиальными клетками сосудов и нейтрализует действие комплекса тканевый фактор-VII фактор, а также активность Ха-фактора. Внешнему механизму активации свертывания крови противостоит активность системы фибринолиза, которая стимулируется тканевым активатором плазминогена.

Виды ГС

1. ГС встречается при полиглобулии и характеризуется избытком клеток в циркуляторном русле, что приводит к стазу крови преимущественно в системе микроциркуляции. Сгущение крови может быть спровоцировано ятрогенно, например при неконтролируемом введении диуретиков, антибиотиков и других препаратов.
2. ГС возникает при повреждении сосудистого эндотелия (эндотелиопатии). При инфекции, иммунно-комплексной патологии, аутоиммунной агрессии, атеросклеротическом повреждении сосудистой стенки, токсическом воздействии могут наблюдаться повреждение и нарушение функции эндотелиальных клеток.

3. Гематогенные тромбофилии, возникающие при дефектах клеточных и плазменных элементов крови, сопровождаются образованием тромбозов. Так, при дефиците AT III, аномалиях системы ПС, мутантном V факторе Лейдена, гипергомоцистеинемии, антителах к фосфолипидам, синдроме резко повышенной агрегации тромбоцитов («липких» тромбоцитах), повышении фактора Виллебранда, активности XIII и VIII факторов частота встречаемости ГС достаточно высока.

4. ГС может формироваться при контакте крови с инородными поверхностями - искусственными клапанами сердца и протезированными сосудами.

5. При ГС, развивающемся при травме сосудов, возможен быстрый переход его в гиперкоагуляционную и затем в гипокоагуляционную фазу ДВС.

6. ГС может наблюдаться в качестве компенсаторного механизма при тромбоцитопенических синдромах.

7. ГС при опухолях, прежде всего при прогрессиро-вании ракового процесса.

8. При стенозировании коронарных, сонных и позвоночных сосудов происходит трансформация кровотока из ламинарного в турбулентный, что приводит к формированию ГС.

9. ГС может развиться при эмоциональных стрессах, когда происходит выброс в циркуляторное русло катехоламинов.

10. Достаточно часто регистрируется ГС смешанного генеза.

2.7.4.2. ТРОМБОФИЛИИ

К тромбофилиям относят нарушения гемостаза и гемореологии, которые характеризуются повышенной наклонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов и ишемией органов. В настоящее время выделено большое число первичных (генетически обусловленных) и вторичных (приобретенных, симптоматических) тромбофилий, отличающихся друг от друга по этиологии, характеру нарушений в системе гемостаза, осложнениям и прогнозу.
Термин «тромбофилия» не заменяется термином «гиперкоагуляционное состояние», поскольку многие виды тромбофилии характеризуются не повышением свертываемости крови, а ее снижением (при дисфибриногенемиях, дефиците фактора XII, антифосфолипидном синдроме и др.) либо нарушениями не в гемокоагуляции, а в других звеньях системы гемостаза.

Основные формы тромбофилий:

1) **гемореологические формы,** характеризующиеся полиглобулией, повышением гематокрита, вязкости крови и/или плазмы (в сочетании с гипертромбо-цитозом или без него);

2) **формы, обусловленные нарушениями тром-боцитарного гемостаза,** связанные с гипертромбо-цитозом, повышением агрегационной функции тромбоцитов (спонтанной и под воздействием основных агонистов), уровнем и мультимерностью фактора Виллебранда;

3) **формы, связанные с дефицитом и/или аномалиями первичных физиологических антикоагулянтов** - протеинов С и S, AT III, TFPI;

4) **формы, связанные с дефицитом или аномалиями плазменных факторов свертывания крови** - аномалией фактора Va и резистентностью его к активированному ПС, аномалией фактора II, тромбогенными дисфибриногенемиями [скрининг нарушений в системе ПС; тромбиновое и анцистроно-вое (рептилазовое) время свертывания, определение времени лизиса фибрина];

5) **формы, связанные с нарушениями фибринолиза,** - дефицитом или аномалией тканевого активатора плазминогена и самого плазминогена, избытком их ингибиторов (определение времени спонтанного и индуцированного стрептокиназой лизиса эугло-булинов, ХПа-калликреин зависимого фибринолиза, манжеточная проба).

Приобретенные тромбофилии:

1) аутоиммунные и инфекционно-иммунные (анти-фосфолипидный синдром);

2) паранеопластические формы (синдром Труссо и др.);

3) метаболические формы (диабетические ангиопа-тии, гиперлипидемические формы, гипергомоцистеи-немии и др.);
4) ятрогенные (медикаментозные) формы - при приеме гормональных контрацептивов, гепариновой тромбоцитопении, фибринолитической терапии, при лечении антитромбоцитарными препаратами.

Несмотря на сходные клинические проявления, диагностика тромбофилий принципиально важна в связи с тем, что применяются совершенно разные подходы к их профилактике и лечению.

2.7.4.3. ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Наследственные тромбоцитопатии представляют собой нозологические формы заболеваний системы гемостаза, в патогенезе которых доминирующую роль играют генетически детерминированные патологические изменения функциональных и/или структурных свойств тромбоцитов, приводящие к развитию геморрагического синдрома. К наследственным тромбо-цитопатиям следует относить лишь те патологии, для которых характерно преимущественное повреждение самих тромбоцитов, а не каких-либо иных компонентов, участвующих в реализации первичного, тромбоцитарно-сосудистого, гемостаза, таких, например, как фактор Виллебранда, фибриноген, фибронектин, коллаген и др.

Точная верификация наследственных тромбоцито-патий абсолютно необходима для определения тактики лечения и прогноза заболевания. Кроме того, доказанный тип тромбоцитопатии является своеобразным пожизненным паспортом больного и должен учитываться при лечении других патологий и при семейно-генетических консультациях как самого больного, так и его родственников.

Для диагностики подавляющего большинства наследственных и приобретенных тромбоцитопатий достаточно исследования функциональных параметров тромбоцитов с использованием трех агонистов. Ими являются индукторы коллаген, ристоцетин и АДФ.

1. Аденозин-5-дифосфат динатриевая соль (АДФ), лиофильновысушенная с буфером и стабилизаторами из раствора с концентрацией 0,2 мМ/л.
2. Коллаген из кожи теленка, выделенный методом кислотной экстракции, растворимый, тип III, лиофильновысушенный с буфером и стабилизаторами из раствора с концентрацией 0,2%.

3. Ристоцетин, гликопептидный антибиотик, выделенный из *Nocardia lurida,* лиофильновысушенный с буфером и стабилизаторами из раствора с концентрацией 1,5%.

2.7.4.4. ОГРАНИЧЕННОЕ И ДИССЕМИНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Значительная степень рассогласованности деятельности системы регуляции агрегатного состояния крови, вплоть до нивелировки гемостатических потенциалов во всех участках кровотока, имеет место при развитии тромбогеморрагического синдрома, или синдрома ДВС. В основе его лежит единый патогенетический механизм - активация внутрисосудистого свертывания крови, вплоть до дессиминированного свертывания крови (ДВС). Синдром ДВС - сложный патологический процесс, в основе которого лежит более или менее распространенное внутрисосудистое свертывание крови, в результате которого наступает блокада рыхлыми массами фибрина и агрегатами клеток крови микроциркуляторного русла с развитием тромботических процессов, геморрагий, гипоксии и ацидоза тканей и грубых, глубоких нарушений функции различных органов. Интерес к синдрому внутрисосудистого свертывания крови объясняется не только частотой, с которой он встречается при различных патологических состояниях, но и теми осложнениями, которые он с собой несет, в значительной степени ухудшая течение основного заболевания и нередко способствуя летальному исходу. Синдром ДВС описан при различных видах шока, в том числе и кардиогенном, операциях, травмах, ожогах, инфекциях, акушерской патологии, введении в организм различных антигенов, заболеваниях крови, злокачественных новообразованиях, остром гемолизе, острых отравлениях, укусах змей, тепловом ударе и других острых тяжелых состояниях, а также при ряде хронических заболеваний, таких как атеросклероз, гломерулонефрит, ишемическая болезнь сердца, ревматоидный артрит и т.д. Развитие синдрома ДВС является неизбежным при терминальных состояниях любой этиологии. Таким образом, ДВС - это синдром, развивающийся при различных патологических процессах, ведущих к повышению коагуляционного потенциала крови, который не может быть корригирован в достаточной степени или достаточно быстро противосвертывающими механизмами крови. Такая ситуация может возникнуть либо при несоответствии скорости и степени активации свертывающих и защитных систем организма, либо при снижении функции последней, причиной которого может быть или нарушение регуляции, или ее органическое повреждение.

Патогенез синдрома ДВС зависит от вызвавших его причин, однако действие каждой сводится к включению двух основных механизмов развития синдрома: возникновение и нарастание гиперкоагуляции и нарушение гемодинамики, которые могут действовать последовательно или одновременно. Гиперкоагуляция вызывается повреждением эндотелия сосудов (атеросклероз, васкулиты, коллагенозы, гломерулонефриты и др.),

гиперагрегацией форменных элементов крови, попаданием в кровоток различных активаторов коагуляции, в том числе тканевого тромбопластина. В ряде случаев первопричиной синдрома ДВС являются нарушения гемодинамики (шок, патология сердца, коллапс, изменение физико-химических свойств крови и т.д.), которые приводят к внутрикапиллярному стазу, ацидозу и значительной гиперкоагуляции. Темп активации коагулирующей системы определяется силой активирующего агента, скоростью его поступления в кровоток, а также функциональным состоянием самой коагулярующей системы.

Общей закономерностью синдрома ДВС является стадийность его развития.

Первая стадия характеризуется гиперкоагуляцией и внутрисосудистой агрегацией клеток крови с формированием блокады микроциркуляции различных органов. В ответ на развитие гиперкоагуляции происходит активация в различной степени противосверты-вающих (в том числе и фибринолитических) механизмов, ретикулоэндотелиальной системы, выполняющих защитную роль, а также калликреин-кининовой, комплементарной систем. При несвоевременной или недостаточной активации фибринолиза и блокаде ретикуло-эндотелиальной системы, чему способствуют шок, стресс, травма и другие факторы, невозможно быстрое восстановление микроциркуляции и развивается некроз тканей.

Во второй стадии происходит разной степени истощение компонентов свертывания крови (фибриногена, факторов V, VII, XIII и др.), тромбоцитов, которое в ряде случаев и с определенного момента не восполняется их избыточной продукцией. Это может стать одной из причин развития геморрагического синдрома. Определенную роль в генезе геморрагических осложнений играют образующиеся в процессе фибри-нолиза ПДФ и фибриногена растворимые комплексы фибриногена, ингибирующие коагуляцию, агрегацию тромбоцитов, а также повышение проницаемости стенок капилляров, вызванное их гипоксией, повреждающим действием фибриногена, агрегатов клеток крови, ПДФ, которые блокируют микроциркуляцию. В этой стадии завершается имеющееся в ряде случаев уже в первом периоде истощение физиологических противосвертывающих механизмов - AT III, который расходуется на инактивацию тромбина и других факторов свертывания, а также плазминогена, превращающегося в плазмин.

Третья стадия - это стадия исходов или остаточных явлений (тромбозы, ишемии, дистрофические изменения в органах). Таким образом, прослеживается определенная стадийность изменений гемостаза при развитии синдрома ДВС - гиперкоагуляция, сменяющаяся относительной, а затем в ряде случаев абсолютной степенью активации фибринолиза с последующим истощением его. Соотношение степени и скорости активации коагулирующей системы со скоростью продукции факторов коагуляции, характером активации различных звеньев противосвертыва-ющей системы

определяют разнообразие изменений гемостатического профиля больных. Поэтому они не могут быть одинаковыми во всех случаях развития синдрома ДВС.

Описано различное течение синдрома: острое, под-острое, хроническое, рецидивирующее, в зависимости от скорости и степени активации коагуляции и состояния защитных сил организма. Процесс может приостанавливаться на различных стадиях развития, быть распространенным либо более ограниченным.

Внутрисосудистое свертывание крови в ряде случаев протекает бессимптомно, обнаруживаясь лишь при специальном лабораторном исследовании или при аутопсии. Но чаще проявляется, помимо симптомов основного заболевания, развитием тромбозов, эмболий, кровоточивости или их сочетанием. Преобладание тромботических или геморрагических симптомов синдрома ДВС определяется стадией процесса и выраженностью изменений различных систем гемостаза. В наибольшей степени процесс локализуется в микроциркуляторном русле легких, почек, печени, мозге, надпочечников, кожи, желудочно-кишечного тракта и др. Клинически это проявляется развитием симптомов поражения и недостаточности этих органов. Все эти нарушения могут сочетаться с тромбозами сосудов более крупного калибра и инфарктами различных органов с появлением характерной локальной симптоматики.
При лабораторной диагностике синдрома патог-номоничным считается обнаружение ПДФ в крови

Таблица 2.22. Оценка результатов анализа при проведении количественных тестов

Заболевание	АДФ	Коллаген	Ристоцетин
Дефект рецептора коллагена	Нормальная агрегация	Агрегация отсутствует или снижена	Нормальная агрегация
Синдром Бернара-Сулье	Нормальная агрегация	Нормальная агрегация	Агрегация отсутствует или снижена
Синдром Виллебранда тромбоцитарного типа	Нормальная агрегация	Нормальная агрегация	Агрегация в 1,5-2,0 раза выше нормы
Тромбастения Гланцманна	Агрегация отсутствует	Агрегация отсутствует	Нормальная агрегация
Дефицит пулов хранения	Отсутствует вторая волна агрегации	Агрегация отсутствует или снижена	Нормальная агрегация
Нарушения метаболизма арахидоновой кислоты	Отсутствует вторая волна агрегации	Агрегация отсутствует или снижена	Нормальная агрегация
Другие нарушения активации тромбоцитов	Отсутствует вторая волна агрегации	Агрегация отсутствует или снижена	Нормальная агрегация

и моче, а также продуктов тромбиновой активности - комплексов фибриновых мономеров (РКФ), образование которых определяется положительной реакцией на этанол. Имеет значение динамика показателей гемостаза: развитие гипокоагуляции вслед за гиперкоагуляцией, снижение агрегации и количества тромбоцитов. Фазные изменения фибринолиза, в ряде случаев вплоть до истощения, также свидетельствуют в пользу развития ДВС крови.

В настоящее время в научной литературе имеются отдельные сведения о том, что повреждения головного мозга различной этиологии (травмы, абсцессы, нейроинфекции, эпилепсия, оперативные вмешательства по поводу опухолей и т.д.)

могут сопровождаться развитием острого или подострого синдрома ДВС. Его развитие связывают как с повреждением различных структур, имеющих отношение к регуляции гемостаза, так и с поступлением в кровоток тканевого тромбо-пластина мозговой ткани. Те же «пусковые факторы» синдрома ДВС могут иметь место и при инсультах, особенно при тяжелых формах заболевания. Наряду с этим нельзя исключить роль этого синдрома в патогенезе острых нарушений мозгового кровообращения. При воздействии дополнительных «разрешающих» факторов (стресс, обострение основного или присоединение нового заболевания и т.д.) его течение резко обостряется, что и приводит к развитию осложнений, в том числе и инсультов. В определенной стадии атеросклероз, гипертоническая болезнь, ревматизм, васкулиты и т.д. тоже относятся к числу патологических процессов, при которых имеет место хронический, иногда рецидивирующий синдром ДВС. Дополнительная активация системы коагуляции различными воздействиями (инфекция, стресс, гиперли-пидемия, травмы, барометрические факторы и т.д.) может привести к обострению синдрома ДВС, часто до этого не диагностированного, и развитию острого нарушения мозгового кровообращения как одного из проявлений внутрисосудистого свертывания. Вместе с тем сам инсульт, являясь тяжелым стрессом для организма, а также приводящий к поступлению в кровоток тромбопластина мозговой ткани, может стать фактором дополнительной активации внутрисосудистой коагуляции. Возможная тесная взаимосвязь синдрома ДВС и острых нарушений мозгового кровообращения определяет необходимость изучения этого вопроса. Присоединение или обострение синдрома ДВС у больных с инсультом может внести ряд особенностей в патогенез заболевания, определить своеобразие его клинического течения. Своевременная диагностика этого синдрома будет способствовать проведению патогенетической терапии.

2.8. ЛЮМБАЛЬНАЯ ПУНКЦИЯ

А.Н. Коновалов, А.В. Козлов

Поясничный прокол производится в целях получения цереброспинальной жидкости для ее анализа, в том числе бактериологического, реже - для временного снижения внутричерепного давления или введения лечебных препаратов.

У нейрохирургических больных до операции люм-бальную пункцию производят крайне редко, по особым показаниям, определяемым только нейрохирургом. Пункция не является методом дифференциальной диагностики внутричерепных и спинальных объемных процессов. При подозрении на нарушение проходимости ликворных путей на любом уровне люмбальная пункция категорически противопоказана.

Пункция обычно выполняется специальной иглой между остистыми отростками L_{III}-L_{IV} или L_{IV}-L_V. Больного укладывают набок с согнутыми и приведенными к животу ногами. Промежуток между остистыми отростками L_{IV}-L_V располагается на линии, соединяющей гребни подвздошных костей (рис. 2.158) или чуть ниже.

После обработки кожи в месте пункции дезинфицирующим раствором производят местную анестезию кожи и мягких тканей на глубину межостистого промежутка (5-6 см у взрослого). Анестезия выполняется у всех больных, в том числе находящихся в коматозном состоянии. В идеале анестезия должна захватывать все мягкие ткани в месте пункции, включая желтую связку и перидуральную клетчатку; для этого требуется ввести 10-15 мл слабого раствора анестетика (например, 0,25% раствора лидокаина). Такая анестезия требует определенного опыта, при его отсутствии можно ограничиться анестезией кожи, подкожной клетчатки и 3-4 см межостистого промежутка.

Для люмбальной пункции используют специальную иглу длиной 9-12 см с косым срезом и соответствующим ему мандреном. Иглу с мандреном продвигают строго в сагиттальной плоскости и несколько кверху в промежутке между остистыми отростками. Момент прокола твердой мозговой оболочки (ТМО) хирург определяет по ощущению проваливания иглы. Иглу продвигают на 1-2 мм глубже, затем извлекают мандрен, и из иглы вытекает цереброспинальная жидкость (в норме прозрачная, бесцветная, как вода). Если у больного возникает резкая боль, иррадиирующая в ногу или промежность, это указывает на контакт иглы с одним из корешков конского хвоста. При этом иглу следует извлечь на 1-2 мм, если же боль сохраняется и цель исследования (например, взятие жидкости на анализ) не достигнута, иглу следует извлечь и повторно ввести в несколько ином направлении.

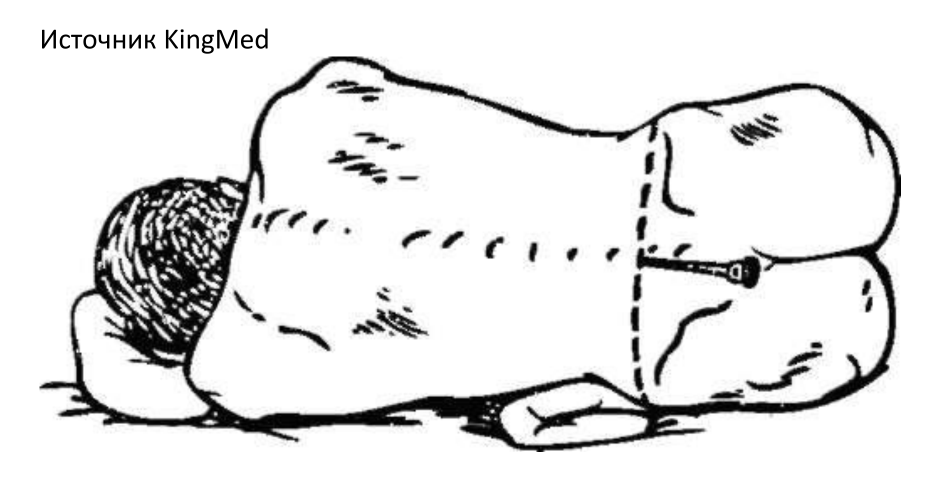


Рис. 2.158. Положение больного при выполнении люмбальной пункции

Обычно люмбальная пункция заканчивается взятием на исследование 2-3 мл жидкости. При необходимости с помощью подсоединенной к игле трубки или специального манометра (до выведения жидкости) может быть измерено внутричерепное давление (информативность такого измерения относительна, поскольку у больного в сознании стресс и возможная боль вызывают повышение давления - и артериального, и внутричерепного).

С лечебной целью, особенно после нейрохирургических операций, может извлекаться различное количество жидкости (до 10-15 мл и более).

Ликвородинамические пробы могут проводиться для определения проходимости субарахноидального пространства спинного мозга. В связи с наличием более точных методов (МРТ, КТ) их используют редко. *Проба Квеккенштедта*[1] заключается в сдавлении вен шеи, вследствие чего повышается внутричерепное давление. При отсутствии блока ликворных пространств выше уровня пункции одновременно повышается давление в пункционной игле.

Список литературы

1. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н., Гнилорыбов А.М. Тромбоциты. 2012. 316 с.

2. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 1999. 224 с.

3. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М., 2001. 296 с.

4. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. 3-е изд. М.: Ньюдиамед, 2008. 292 с.

5. Берковский А.Л., Васильев С.А., Жердева Л.В., Козлов А.А., Мазуров А.В., Сергеева Е.В. Пособие по изучению адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов. М.: 2001. 28 с.

6. Бышевский А.Ш., Ральченко И.В. Фармакологическая коррекция функционального состояния тромбоцитов // Тромбоцит. Тюмень, 1996. С. 189-191.

7. Васильев С.А., Берковский А.А., Антонов О.А., Мазуров А.В. // Ж. Тромбоз, гемостаз, реология. 2000. № 14. С. 6-16.

8. Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А. Патология системы гемостаза, 2011.

9. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза, 2005.

10. Козлов А.А. Диагностические наборы и реагенты для гемоглобинометрии и исследования системы гемостаза. М., 2009. С. 95.

11. Козлов А.А., Натрус Л.В., Черновол П.А., Мелкумян А.Л. и др. Лабораторная диагностика системы гемостаза. 2011. 136 с.

12. Литвинов Р.И. 9 1/2 уроков по биохимии свертывания крови: учебно-практическое руководство. 2014. 128 с.

13. Мамаев А.Н. Практическая гемостазиология. 2014. 233 с.

14. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. 2011. 456 с.

15. Мазур Э.М. Тромбоцитопении // Патофизиология крови. 2000. С. 167-172.

16. Назаренко Г.Н., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. 2000. С. 540. 17. Петрищев Н.Н. Гемостаз. 2011. С. 308.

19. Сидоркина А.Н., Сидоркин В.Г., Преснякова М.В. Биохимические основы системы гемостаза и диссе-минированное внутрисосудистое свертывание крови. Н. Новгород: ИНИИТО, 2003. 100 с.

20. Тул Д.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. М., 2007. С. 52-64.

21. Ясаманова А.Н. Гемостаз и липиды крови при острой и хронической ишемии головного мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2005. 46 с.

[1] В настоящее время пробу Квеккенштедта выполняют на этапе гемостаза, в конце внутричерепного этапа любой нейрохирургической операции, с целью выявления в ране источников венозного кровотечения.

РАЗДЕЛ II. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Глава 3. Болевые синдромы

А.Б. Данилов

При органическом поражении ЦНС, в частности соматосенсорной системы, могут возникать боли, которые принято называть центральными невропатическими. Распространенность данной патологии составляет 50-115 на 100 тыс. населения. Центральную невропатическую боль чаще всего наблюдают при таких заболеваниях, как инсульт, РС, а также при травмах спинного мозга и сирингомиелии. Интенсивность боли может варьировать от слабой до исключительно сильной, но даже слабая постоянная боль способна привести к инвалидизации.

3.1. ЦЕНТРАЛЬНАЯ ПОСТИНСУЛЬТНАЯ БОЛЬ

Термином «центральная постинсультная боль» обозначают боли и некоторые другие нарушения чувствительности, возникающие после перенесенного инсульта. Дежерин и Русси (1906) описали интенсивные непереносимые боли в рамках так называемого таламического синдрома (поверхностная и глубокая гемианестезия, сенситивная атаксия, умеренная гемиплегия, негрубый хорео-атетоз) после инфарктов в области зрительного бугра. Наиболее частая причина центральных болей - сосудистое поражение таламуса (вентропостериомедиаль-ных и вентропостериолатеральных его ядер). Тем не менее центральные боли могут возникать и при экстраталамических очагах, например при поражении моста и латеральных отделов продолговатого мозга. Наиболее частые причины этих нарушений - инфаркты, геморрагии, артериовенозные мальформации. Патогенез центральной боли во многом остается неясным; обсуждают возможную роль поражения афферентных соматосенсорных систем в мозге, а также дизингибицию, сенситизацию и вторичные нейромедиаторные нарушения.

Центральная постинсультная боль развивается в течение 1-го года после инсульта у 8% пациентов. Поскольку распространенность инсульта велика (500 случаев на 100 тыс. населения), абсолютное количество лиц с постинсультной болью весьма значительно.

У 50% пациентов боль возникает в течение первого месяца после инсульта, у 37% - в срок от 1 мес до 2 лет, у 11% - через 2 года.

Центральная постинсультная боль чаще возникает в правой или левой половине тела, хотя у некоторых пациентов боли могут быть локальными (в одной руке, ноге или в области лица). Пациенты чаще характеризуют боль как «жгучую», «ноющую», «пощипывающую», «разрывающую». Постинсультную боль могут усиливать различные факторы: движения, холод, тепло, эмоции. Напротив, у других пациентов эти же факторы могут ослаблять боль, особенно тепло. Центральная постинсультная боль часто сопровождается другими неврологическими симптомами, такими как гиперестезия, дизестезия, чувство онемения, изменения чувствительности к воздействию тепла, холода, прикосновениям и/или вибрации. Патологическая чувствительность к теплу и холоду наблюдается наиболее часто, ее считают надежным диагностическим признаком центральной невропатической боли. По данным исследований, 70% пациентов с центральной постинсультной болью не способны ощутить разницу в температуре в диапазоне от 0 до 50 °С. Характерный для невропатической боли феномен аллодинии отмечают у 71% больных.

Установлена эффективность амитриптилина (75 мг/сут и более), причем наилучшие результаты получали при его назначении сразу после появления болей. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), несмотря на более благоприятный профиль безопасности, при центральной постинсультной боли малоэффективны, то же самое касается и карбамазепина.
Не отмечен положительный эффект и при лечении нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). Результаты применения опиоидных анальгетиков также неудовлетворительны из-за высокой частоты развития побочных эффектов (хотя в ряде исследований и отмечен некоторый положительный эффект). Перспективно применение некоторых анти-конвульсантов. В частности, в ходе предварительных исследований получены обнадеживающие результаты при использовании прегабалина (300-600 мг/сут в течение 4 нед). У пациентов, получавших прегабалин, качество жизни значимо улучшилось, боли уменьшились, в то время как у большей части больных группы плацебо эти показатели ухудшились. Из побочных эффектов прегабалина чаще всего отмечали сонливость, которая в дальнейшем обычно нивелировалась. В целом лечение больных с центральной постинсультной болью остается сложной задачей. С учетом разных патогенетических механизмов центральной постинсультной боли в настоящее время изучают эффективность рациональной комбинированной фармакотерапии (антидепрессанты в сочетании с антиконвульсан-тами и опиоидными анальгетиками).

3.2. БОЛИ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Боли возникают у 56% пациентов с РС, причем почти в трети случаев они имеют невропатический характер. В 87% случаев боли локализуются в нижних конечностях, в 31% - захватывают руки. Двусторонние боли наблюдают в 76% случаев. В 88% боли постоянные, болевые пароксизмы отмечают только в 2% случаев. Наиболее характерны острые, жгучие, колющие боли, обычно достаточно интенсивные. В 98% случаев боли сочетаются с другими нарушениями чувствительности (повышенной чувствительностью к механическим и температурным стимулам). Невралгию тройничного нерва при рассеянном склерозе наблюдают в 4-5% случаев (обычно она связана с демиелинизацией корешков тройничного нерва). Весьма характерны для РС дизестезии.

В целом треть больных называют боль самым тяжелым симптомом своего заболевания, значительно ухудшающим качество жизни.

Невропатическая боль при рассеянном склерозе связана с поражением спиноталамических путей, деаффе-рентацией, нарушением нисходящего контроля боли.

Для купирования невропатического болевого синдрома при рассеянном склерозе применяют амитрипти-лин, ламотриджин, карбамазепин, габапентин, топира-мат, хотя широкомасштабных доказательных исследований эффективности этих препаратов не проводили.

3.3. БОЛИ ПРИ СИРИНГОМИЕЛИИ

Для сирингомиелии характерны расстройства болевой и температурной чувствительности, приводящие к гипестезии и так называемым безболевым ожогам. В то же время болевой синдром при сирингомиелии отмечают у 50-90% больных. Клинические характеристики болей весьма вариабельны. Часть пациентов предъявляют жалобы на боли корешкового характера в руках, боли в межлопаточной области, иногда в спине. У 40% пациентов отмечают дизестезии, жгучие мучительные боли. Характерны гиперестезия и аллодиния в руках наряду с гипотрофиями и вегетативно-трофическими нарушениями.

Патогенез боли при сирингомиелии связывают с нарушением сенсорного баланса в терморегуляционной системе, а также с дизингибицией. Существуют данные о патологии нейромедиаторов в спинном мозге [избыточное содержание субстанции Р и дефицит γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) в задних рогах]. На основании результатов недавних исследований с использованием функциональной МРТ сделано предположение, что центральная невропатическая боль при этом заболевании не может рассматриваться просто как усиление обычной ноцицептивной афферен-тации. Не существует прямой корреляции между степенью снижения чувствительности и интенсивностью боли. Показано, что разные клинические проявления невропатической боли (спонтанные боли, различные виды аллодинии и др.) связаны с разными патофизиологическими механизмами, что важно с точки зрения проведения дифференцированной терапии.

Лечение невропатической боли при сирингомие-лии представляет сложную задачу. Контролируемые исследования по применению фармакологических препаратов пока не проведены. Целесообразна рациональная комбинированная фармакотерапия (антидепрессанты с сочетании с антиконвульсантами, местными анестетиками и опиоидами).

3.4. БОЛИ ПРИ ТРАВМАХ СПИННОГО МОЗГА

У 27-94% пациентов со спинальной травмой отмечают хронические умеренные или сильные боли. Считают, что у 30% пациентов боль по характеру является преимущественно центральной невропатической. Причины формирования болевого синдрома после травмы спинного мозга до конца не изучены. Невропатическая боль после спинальной травмы наиболее часто характеризуется пациентами как «пощипывающая», «покалывающая», «стреляющая», «изнуряющая», «тянущая», «раздражающая», «жгучая», «стреляющая», «как удар током». Боль может быть локализованной, односторонней или диффузной билатеральной, захватывая зону ниже уровня поражения. Нередко особо интенсивными становятся боли в области промежности. На этом фоне могут возникать различные по характеру пароксизмальные фокальные и диффузные боли. Необычный паттерн отраженной боли описан у больных с частичным поражением спинного мозга (его переднебоковых отделов): при нанесении болевых и температурных стимулов в зоне выпадения чувствительности пациент ощущает их в соответствующих зонах контралатерально на здоровой стороне. Этот феномен получил название «аллохейрия» («другая рука»). Наряду с полным или частичным парезом, часто сопровождающим травму спинного мозга, у многих пациентов боль оказывает не меньшее негативное влияние на уровень физической активности и качество жизни. По данным недавно опубликованного исследования, 27% пациентов с посттравматическим болевым синдромом оценили интенсивность боли как сильную, а 90% из них считают боль важным негативным фактором повседневной жизни.

Применяют фармако-, физиотерапию, хирургическое лечение, психологическую реабилитацию. В настоящее время убедительных данных, полученных в доказательных исследованиях, которые могли бы быть готовыми рекомендациями по лечению, не существует. В предварительных исследованиях показана эффективность внутривенных инфузий лидокаи-на, каннабиноидов, ламотриджина, кетамина, однако при этом часто возникали нежелательные побочные реакции. В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях показана эффективность габапентина (1800-2400 мг/сут в течение 8-10 нед), который считают препаратом первого ряда для лечения невропатической боли, обусловленной травмой спинного мозга. Также существуют данные об эффективности прегабалина (150-600 мг/сут).

3.5. БОЛИ ПРИ ПОЛИНЕВРОПАТИЯХ

Боли при ПНП носят невропатический характер и обусловлены поражением тонких периферических сенсорных волокон (А5- и С-волокон).

3.5.1. Диабетическая полиневропатия

ДПН - частое осложнение СД. Наиболее частые варианты поражения ПНС при сахарном диабете - дистальная симметричная сенсорная и сенсомоторная ПНП. Эти же формы ПНП чаще всего сопровождаются болевым синдромом. ДПН - самая распространенная причина невропатических болей. Главным условием предотвращения развития ПНП считают нормогликемию, однако достичь ее удается далеко не во всех случаях, поэтому заболевание, как правило, имеет прогрессирующее течение. По данным большинства авторов, частота болевого синдрома при ДПН достигает 18-20%.

Патогенетические механизмы развития ДПН сложны и многофакторны. Гипергликемия, обусловленная СД, вызывает такие метаболические нарушения, как внутриклеточное накопление сорбитола, избыточное гликирование белков, оксидантный стресс, существенно нарушающие структуру и функции нейронов. Также повреждаются эндотелиальные клетки, что приводит к микроваскулярной дисфункции. Развивающиеся в итоге гипоксия и ишемия в еще большей степени активируют процессы оксидантного стресса и поражения нервов. Важным патогенетическим механизмом развития ДПН считают и дефицит нейротрофических факторов.
Что касается механизмов развития боли при ДПН, то основным фактором считают поражение тонких сенсорных волокон, обеспечивающих болевую чувствительность. Важное значение имеют механизмы периферической и центральной сенситизации, генерация импульсов из эктопических очагов пораженных нервов, избыточная экспрессия натриевых каналов и др.

Болевой синдром при ДПН характеризуется сочетанием позитивных и негативных сенсорных феноменов.

Типичные жалобы - чувства покалывания и онемения в стопах и голенях, усиливающиеся в ночное время. В то же время у больных могут возникать резкие, стреляющие, пульсирующие и жгучие боли. У части пациентов отмечают аллодинию и гиперестезию. Все вышеописанные расстройства относят к позитивным сенсорным симптомам невропатической боли. К негативным симптомам относят болевую и температурную гипестезию, которые в начальных стадиях заболевания выражены умеренно и локализуются в дистальных отделах ног, но по мере прогрессирования распространяются проксимально и могут возникать в руках. Сухожильные рефлексы, как правило, снижены, а мышечная слабость ограничивается мышцами стопы.

Реже боли могут возникать при диабетической асимметричной невропатии, обусловленной васкули-тическим процессом в эпиневрии. Эта форма обычно развивается у пожилых лиц с нетяжелым СД (нередко даже недиагностированным). Боль возникает в пояснице или в области тазобедренного сустава и распространяется вниз по ноге с одной стороны. При этом отмечают слабость и похудание мышц бедра, таза на той же стороне. Восстановление, как правило, хорошее, но не всегда полное.

Диабетическая торако-люмбальная радикулопа-тия характеризуется болями в сочетании с кожной гиперестезией и гипестезией в области иннервации пораженных корешков. Эта форма ДПН чаще развивается у пожилых пациентов с большим стажем СД и, как правило, имеет тенденцию к медленному восстановлению функций.
При выраженном повышении концентрации глюкозы в крови (кетоацидозе) может развиться острая болевая невропатия, проявляющаяся сильными жгучими болями и снижением массы тела. Очень выражены аллодиния и гипералгезия, а сенсорный и двигательный дефицит минимальны.

Лечение при ДПН предусматривает два направления - уменьшение выраженности болевого синдрома (симптоматическая терапия) и восстановление функции пораженных нервов (патогенетическая терапия). В последнем случае используют тиоктовую кислоту, бенфотиамин, факторы роста нервов, ингибиторы альдозоредуктазы, ингибиторы протеинкиназы С и др. Патогенетическая терапия имеет важнейшее значение и во многом предопределяет прогноз, но в то же время она обычно не сопровождается быстрым клиническим улучшением (необходимы длительные повторные курсы) и мало влияет на болевой синдром, который очень часто является ведущим фактором, снижающим качество жизни пациентов. Поэтому у пациентов с болевым синдромом параллельно проводят симптоматическую терапию, направленную на купирование невропатических болей.

Для купирования невропатической боли при ДПН применяют различные немедикаментозные методы [хирургическая декомпрессия малоберцового нерва, лазерная терапия, акупунктура, магнитотерапия, биологическая обратная связь (БОС), чрескожная электронейростимуляция], однако эффективность их до настоящего времени остается недоказанной, поэтому основу лечения составляет лекарственная терапия - антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоиды и местные анестетики. Следует особо подчеркнуть, что простые анальгетики и НПВС при невропатической боли неэффективны.

Из антидепрессантов наиболее эффективен амит-риптилин (25-150 мг/сут). Лечение рекомендуют начинать с низкой дозы (10 мг/сут), которую постепенно повышают. В то же время, помимо блокирования обратного захвата норадреналина и серо-тонина, амитриптилин (и другие трициклические антидепрессанты) блокирует постсинаптические м-холинорецепторы, а также α_1-адренорецепторы и гистаминовые

рецепторы, что обусловливает ряд нежелательных эффектов [сухость во рту, синусовая тахикардия, запоры, задержка мочи, спутанность сознания, нарушения памяти, сонливость, ортостатическая гипотензия (ОГ), головокружение]. Трициклические антидепрессанты следует применять с осторожностью у пациентов с сердечной патологией, глаукомой, задержкой мочи или вегетативными нарушениями. У пациентов преклонного возраста они могут вызывать нарушения равновесия и когнитивные расстройства. СИОЗС обладают меньшим количеством побочных эффектов, однако клинические испытания, проводимые на пациентах с нейропатической болью при ДПН (флуоксетин, пароксетин), продемонстрировали лишь ограниченную эффективность. В последние годы доказана эффективность антидепрессантов двойного действия, таких как дулоксетин. Дулоксетин назначается по 60 мг один раз в день на протяжении 6-12 мес. Эффект наступает через 10-14 дней и постепенно нарастает, но лечение не следует прекращать преждевременно из-за риска рецидивов.
Эффективность антиконвульсантов I поколения в лечении невропатической боли связана с их способностью блокировать натриевые каналы и ингибиро-вать эктопическую активность в пресинаптических сенсорных нейронах. При болевой форме ДПН кар-бамазепин эффективен в 63-70% случаев, однако при его применении часто возникают нежелательные побочные эффекты (головокружение, диплопия, диарея, когнитивные расстройства). В ряде исследований отмечен положительный эффект при использовании фенитоина и вальпроевой кислоты. Опыт использования при ДПН антиконвульсантов II поколения в целом весьма ограничен. Данные об эффективности топирамата, окскарбазепина, ламотриджина немногочисленны и противоречивы. Обнадеживающие результаты получены в отношении габапентина и прегабалина. Эффективность прегабалина в лечении невропатической боли у взрослых продемонстрирована в 9 контролируемых клинических испытаниях (длительность приема - до 13 нед). Оба препарата обладают хорошей переносимостью. Наиболее частые побочные эффекты - головокружение (21,1%) и сонливость (16,1%). На основании проведенных рандомизированных клинических исследований предложены практические рекомендации по применению этих препаратов при лечении невропатических болевых синдромов. Габапентин следует назначать в дозе 300 мг/сут и постепенно повышать ее до 1800 мг/сут (при необходимости - до 3600 мг/сут). Прегабалин, в отличие от габапентина, обладает линейной фармакокинетикой, его стартовая доза составляет 150 мг/сут, при необходимости дозу через 1 нед можно увеличить до 300 мг/сут. Максимальная доза - 600 мг/сут. Длительность приема этих препаратов зависит от эффективности терапии, которую врач должен отслеживать каждые 4 нед.

Возможности использования опиоидов ограничены в связи с риском развития опасных осложнений, а также психической и физической зависимости. Именно поэтому они не нашли широкого применения в лечении болевой ДПН. В 2 рандомизированных

контролируемых испытаниях доказана эффективность трамадола (400 мг/сут) - препарат значительно уменьшал выраженность болей и повышал социальную и физическую активность. Трамадол обладает низкой аффинностью к опиоидным μ-рецепторам и одновременно является ингибитором обратного захвата серотонина и норад-реналина. По данным многих исследователей, вероятность злоупотребления трамадолом намного ниже, чем другими опиоидами. Наиболее частые побочные эффекты - головокружение, тошнота, запор, сонливость и ОГ. Для снижения риска развития побочных эффектов и зависимости применение трамадола следует начинать с низких доз (50 мг 1-2 раза в день). При необходимости дозу увеличивают каждые 3-7 дней (максимальная доза - 100 мг 4 раза в день, для пациентов преклонного возраста - 300 мг/сут).
Клинические данные по применению местных анестетиков (пластырь с лидокаином) при невропатической диабетической боли ограничиваются открытыми исследованиями. Следует иметь в виду, что местное применение анестетиков позволяет уменьшить боли только в месте аппликации, то есть их использование целесообразно у пациентов с небольшой зоной распространения болей. Очевидно, что для более четких рекомендаций по применению местных анестетиков необходимы дополнительные контролируемые исследования.

В целом с учетом критериев доказательной медицины в качестве препаратов первого ряда для лечения болевого синдрома при ДПН можно рекомендовать габапентин или прегабалин. К препаратам второго ряда можно отнести антидепрессанты (дулоксетин, амитриптилин) и трамадол. Практический опыт показывает, что в ряде случаев целесообразна рациональная полифармакотерапия. В этом плане наиболее приемлемой представляется комбинация антиконвуль-санта (габапентин или прегабалин), антидепрессанта (дулоксетин, амитриптилин) и трамадола.

3.5.2. Алкогольная полиневропатия

По современным данным, алкогольную ПНП выявляют у 49-76% лиц, страдающих алкоголизмом (у половины этих больных - на субклиническом уровне). В клинической картине доминируют вегетативные и сенсорные нарушения (тяжелые формы заболевания с парезами и параличами в настоящее время наблюдают редко). Одно из наиболее частых проявлений алкогольной ПНП - болевой синдром в ногах. Спонтанные боли, дизестезии, гипералгезию и чувство жжения в ногах отмечают 70-80% больных, причем эти симптомы нередко являются первыми проявлениями алкогольной ПНП. Для острой и подострой стадий заболевания типичны стреляющие, жгучие и ноющие боли, для более поздних стадий - преимущественно ноющие. Интенсивность болевого синдрома снижается по мере прогрессирования заболевания.

Патогенез алкогольной ПНП остается недостаточно изученным. Предполагают участие двух основных факторов: токсического действия этанола и его метаболитов и

недостаточного питания с дефицитом витаминов группы В (особенно тиамина). Алкогольная ПНП относится к первичным аксонопатиям, но по мере прогрессирования заболевания развивается и сегментарная демиелинизация. Боли при алкогольной ПНП обусловлены поражением тонких чувствительных Аδ-волокон, нарушением функции ноцицепторов и развитием центральной сенситизации. Кроме того, экспериментальные исследования подтверждают наличие спонтанной эктопической активности в поврежденных нервных волокнах, что приводит к формированию перекрестной эфаптической передачи возбуждения.

Важнейшее значение при лечении алкогольной ПНП имеет отказ от употребления алкоголя и назначение витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, циа-нокобаламин). Бенфотиамин по сравнению с тиамином обладает лучшей резорбцией, значительно большей проницаемостью через мембрану клетки и более длинным периодом полувыведения. Эти особенности имеют большое клиническое значение, так как благодаря им бенфотиамин в умеренных дозах оказывает существенно больший терапевтический эффект, чем тиамин в высоких дозах. Бенфотиамин назначают по 150 мг 2-3 раза в день на протяжении 2 нед, затем по 150 мг 1-2 раза в день в течение 6-12 нед. В патогенетической терапии алкогольной ПНП также применяют антиоксиданты (тиоктовая кислота).

3.5.3. Синдром Гийена-Барре

Боли при СГБ (острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии) развиваются у 89% пациентов. Клинически при этом заболевании выделяют два типа болей. Первый тип - ноющие боли в спине и ногах, выраженность которых коррелирует с мышечной слабостью. Боли могут локализоваться в ягодичной области, по передней и задней поверхности бедер с двух сторон. Пассивные движения в пораженных мышцах способствуют усилению боли. Второй тип - постоянные жгучие боли, сопровождающиеся парестезиями и гиперестезией. Первый тип болей, вероятно, связан с воспалением и компрессией нервных корешков, второй - с нарушением функции демиелинизированных сенсорных нервов и возникновением в них спонтанных разрядов. Тем не менее патофизиологические механизмы болей при СГБ пока изучены недостаточно. Существует предположение, что вследствие демиелинизации толстых (хорошо миелинизированных) и тонких (слабо миелинизи-рованных) сенсорных волокон нарушается физиологический баланс между поступающими в задний рог ноцицептивными (по тонким волокнам) и антиноци-цептивными (по толстым волокнам) импульсами. Эти механизмы частично объясняют низкую эффективность НПВС и опиоидов у пациентов с СГБ. Именно поэтому в лечении боли при СГБ стали использовать антиконвульсанты. В двух коротких рандомизированных исследованиях изучена эффективность габапен-тина в острой стадии болезни в сравнении с плацебо и карбамазепином, а также с применением опиоидов по требованию. В одном исследовании габапентин оказался эффективнее

плацебо и позволил уменьшить частоту приема опиоидов. В другом исследовании установлена более высокая эффективность габапенти-на по сравнению с карбамазепином.

На основании систематического анализа данных по лечению боли при СГБ, высказано мнение, что в острой стадии болезни для купирования болей следует использовать карбамазепин или габапентин. Применение опиоидов должно быть ограничено из-за побочных эффектов, которые особенно часто возникают у больных с СГБ (вероятно, в связи с нарушением вегетативной иннервации, типичной для этого заболевания).

3.6. БОЛИ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И СПИДе

Болевые синдромы, возникающие у пациентов с инфекцией, вызываемой вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией) / синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДом), различны по этиологии и патогенезу. По результатам проведенных к настоящему времени исследований, приблизительно у 45% пациентов болевые синдромы связаны непосредственно с ВИЧ-инфекцией или последствиями иммунодефицита, у 15-30% - с проводимой терапией или диагностическими процедурами, а у оставшихся 25% - не связаны с ВИЧ-инфекцией или специфической терапией.

Невропатическую боль выявляют у ВИЧ-инфицированных больных в 46% случаев, она может быть обусловлена двумя группами причин. Во-первых, боли могут быть связаны с иммунными изменениями, вызванными ВИЧ, приводящими к развитию дистальной сенсорной ПНП или, реже, миелопатии. Во-вторых, боли могут быть обусловлены токсическим поражением нервной системы вследствие терапии ВИЧ-инфекции специфическими антиретрови-русными препаратами.
Дистальная сенсорная ПНП развивается у 30% пациентов с ВИЧ-инфекцией и проявляется спонтанными болями, парестезиями и дизестезией в дисталь-ных отделах ног. Установлено, что степень тяжести ПНП коррелирует с титром ВИЧ в крови. Это свидетельствует о том, что адекватная антиретровирусная терапия может оказывать положительное влияние в плане лечения и профилактики болевого синдрома. Тем не менее при этом важно помнить о возможном токсическом влиянии препаратов на периферические нервы.

Для симптоматической терапии боли у больных с ВИЧ-инфекцией применяют опиоиды, антидепрессанты, нейролептики, антиконвульсанты и местные анестетики. Применение опиоидов подробно описано в специальной литературе. Из антидепрессантов чаще всего назначают амитриптилин, имипрамин и др. (хотя их эффективность не подтверждена в клинических исследованиях). Нейролептики, такие как флу-феназин, галоперидол и др., также могут играть определенную роль в качестве адъювантных препаратов.

Карбамазепин, традиционно рассматриваемый как препарат выбора при некоторых формах невропатической боли, при ВИЧ-инфекции следует применять с осторожностью (особенно при наличии тромбоцито-пении, признаков поражения спинного мозга, а также у пациентов, которым необходим тщательный мониторинг показателей крови для определения статуса заболевания). При лечении невропатической боли также применяют габапентин, ламотриджин, хотя в контролируемых исследованиях их эффективность не превышала плацебо-эффекта.

В целом боли при ПНП, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, плохо купируются препаратами, эффективными при других невропатических болях. При назначении этих

препаратов в качестве адъювантной терапии важно помнить о лекарственных взаимодействиях. В частности, опиоидные анальгетики, антидепрессанты и противосудорожные препараты могут взаимодействовать с антиретровирусными средствами (ритонавиром, саквинавиром).

В терапии боли при ВИЧ-инфекции могут оказаться полезными и немедикаментозные методы лечения (физиотерапия, чрескожная электрическая стимуляция нервов, психотерапия и др.).

3.7. БОЛЬ В СПИНЕ

Боль в спине - актуальная проблема медицины. Наряду с тем что боли в спине являются одной из самых частых причин обращения к врачу, многие аспекты этой проблемы остаются до сих пор малопонятными, а методов лечения, имеющих серьезную доказательную базу, очень мало.

3.7.1. Эпидемиология

В течение жизни хотя бы один эпизод боли в спине переносят 70-80% населения. По данным эпидемиологических исследований, распространенность болей в нижней части спины достигает 40-80%. У 10-20% пациентов трудоспособного возраста острая боль в спине трансформируется в хроническую. Именно эта группа больных характеризуется неблагоприятным прогнозом в плане выздоровления, причем на нее приходится 80% всех затрат здравоохранения на лечение болей в спине.

3.7.2. Этиология

Выделяют три группы причин боли в спине.

• В большинстве случаев наблюдают так называемые неспецифические боли в спине, связанные с мышечной перегрузкой, неадекватной физиологической позой, переохлаждением и т.д. В 90% случаев эти боли полностью проходят или значительно уменьшаются в течение 1-3 мес. Тем не менее в 25-30% случаев боли в спине рецидивируют в течение года, а в 10% случаев - становятся хроническими.

• Значительно реже боли в спине обусловлены компрессией нервного корешка (радикулопати-ей) или стенозом позвоночного канала (1015%).

• Еще реже (1-2%) боли в спине обусловлены специфическими причинами (онкологическая патология, заболевания внутренних органов). Кроме того, довольно часто боли в спине могут быть обусловлены патологией суставов (дугоотрост-чатых суставов, крестцово-подвздошного сочленения).

3.7.3. Клиническая картина

3.7.3.1. РЕФЛЕКТОРНЫЕ МЫШЕЧНО-ТОНИЧЕСКИЕ И МИОФАСЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

Наиболее часто в клинической практике наблюдают рефлекторные мышечно-тонические и миофасци-альные синдромы, которые, как правило, развиваются в рамках неспецифической боли в спине, но также могут присутствовать при радикулопатиях и заболеваниях внутренних органов. В развитии этого типа боли ведущую роль играет локальный мышечный гипертонус, который формируется под влиянием длительной статической нагрузки (неправильный двигательный стереотип, неудобная поза, деформации позвоночника, рефлекторное напряжение мышцы при висцеральной патологии и т.д.). Патогномоничный признак миофасциального

болевого синдрома - наличие триггерных точек. Диагностические критерии миофасциального болевого синдрома следующие.

Главные критерии (необходимо наличие всех пяти)

1. Жалобы на локальную боль.

2. Наличие при пальпации «тугого» тяжа в мышце.

3. Наличие участка повышенной чувствительности в пределах «тугого» тяжа.

4. Характерный паттерн отраженной боли или чувствительных расстройств.

5. Ограничение объема движений.

Дополнительные критерии (необходимо наличие одного из трех)

1. Воспроизводимость боли или чувствительных нарушений при стимуляции триггерных точек.

2. Локальное вздрагивание при пальпации триггер-ной точки заинтересованной мышцы или при инъекции в триггерную точку (симптом «прыжка»).

3. Уменьшение боли при растяжении или при инъекции в мышцу.

3.7.3.2. КОМПРЕССИОННАЯ РАДИКУЛОПАТИЯ

Радикулопатия чаще всего связана с компрессией или растяжением корешков спинномозговых нервов вследствие воздействия грыжи межпозвонкового диска (МПД) или остеофитов. Боли обычно поверхностные, локализуются в зоне иннервации пораженного корешка. Чихание, кашель, нагрузка на позвоночник обычно усиливают боль. Чаще всего поражаются пояснично-крестцовые корешки (75%, причем в подавляющем большинстве случаев - L5 и/или S1), реже - шейные, исключительно редко - грудные.
Представления о механизмах боли при поражении нервного корешка за последние годы значительно изменились. В настоящее время не вызывает сомнений, что выраженность болевого синдрома не коррелирует с размерами грыжи МПД. Во многих случаях у больного с интенсивными болями при проведении МРТ обнаруживают очень незначительные изменения, не менее часто наблюдают и обратную ситуацию, то есть отсутствие или минимальную выраженность симптоматики при большой грыже МПД.

Выделяют несколько механизмов болей при грыжах МПД с радикулопатией. Помимо непосредственной механической компрессии корешка с появлением очагов эктопической патологической активности и избыточной экспрессии потенциалзависимых натриевых каналов, боли могут быть связаны с ирритацией ноцицепторов МПД и других смежных структур (в первую очередь задней продольной связки). Кроме того, определенную роль играет асептический воспалительный

процесс, при котором медиаторы воспаления, локально воздействуя на нервные окончания в тканях, также участвуют в генерации болевых ощущений.

Еще одним механизмом хронической боли является центральная сенситизация - повышенная чувствительность и активность сенсорных нейронов заднего рога. Вследствие снижения порога возбуждения этих нейронов любая неболевая периферическая стимуляция может приводить к генерированию болевых импульсов, что клинически проявляется аллодинией.

В последнее время распространение получила гипотеза ранних структурных изменений при хронизации болевых синдромов. Показано, что интенсивная ноцицептивная импульсация, поступающая в спинной мозг, приводит к гибели спинальных инги-биторных вставочных нейронов, в норме находящихся в постоянной тонической активности и подавляющих ноцицептивную афферентацию. При снижении количества этих ингибиторных нейронов ослабевает их тормозящее воздействие на периферические ноцицептивные нейроны, что приводит к генерации болевого ощущения даже при отсутствии болевых стимулов.
Особо следует подчеркнуть важную роль генетических, культурологических, психогенных и социальных факторов в развитии и хронизации болевого синдрома, детально описанных в специальной литературе. Все эти механизмы позволяют объяснить несоответствие интенсивности боли и выраженности структурных изменений в позвоночнике при хронических болях в спине.

3.7.3.3. СТЕНОЗ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА

Стеноз позвоночного канала, чаще в поясничном отделе позвоночника, может быть врожденным, но чаще всего имеет приобретенный характер и связан с формированием остеофитов по краевой поверхности дугоотростчатых суставов, протрузией МПД, сponди-лолистезом и гипертрофией желтой связки. Сужение центральной части позвоночного канала приводит к ирритации и компрессии корешков «конского хвоста». Характерно сочетание болей в положении стоя и при ходьбе. Локализуются боли в зоне дерматомов пораженных корешков. Боли уменьшаются в покое, сидя, лежа или при наклоне вперед. Ограничение разгибания туловища отмечают в 80% случаев, положительный симптом Ласега - в 75% случаев. Диагноз подтверждают с помощью КТ и/или МРТ.

3.7.3.4. ФАСЕТОЧНЫЙ СИНДРОМ

Одна из причин боли в спине - патология дугоо-тростчатых (фасеточных) суставов, синовиальная капсула которых богато иннервируется. Частота патологии фасеточных суставов у пациентов с болями в пояс-нично-крестцовой области - 15-40%. Боль, обусловленная патологией дугоотростчатых суставов, обычно имеет локальный (паравертебральный) характер, но может иррадиировать в паховую область, по задней

и наружной поверхности бедра, в область копчика. Боли в поясничном отделе усиливаются при экстензии и ротации. Диагностическое значение имеет положительный эффект блокады с местными анестетиками в область пораженного дугоотростчатого сустава.

3.7.3.5. ДИСФУНКЦИЯ КРЕСТЦОВО-ПОДВЗДОШНЫХ СОЧЛЕНЕНИЙ

Дисфункцию крестцово-подвздошных сочленений выявляют у 53% пациентов с болями в спине, а в 30% случаев она является основной причиной болевого синдрома у пациентов с выявленными при МРТ грыжами межпозвонковых дисков. Боль из крестцово-подвздошного сочленения может иррадиировать в пах, в зону дерматома S1. Интенсивность боли, как правило, уменьшается после ходьбы. Боли обычно интенсивнее в первой половине дня и уменьшаются к вечеру. Диагностическое значение имеет положительный эффект блокады с местными анестетиками в область крестцово-подвздошного сочленения.

3.7.4. Диагностика

В первую очередь необходимо убедиться, что боль не связана с серьезной патологией (перелом позвонка, опухоли, инфекции, заболевания внутренних органов). Настораживающими признаками считаются:

- отсутствие боли в спине в анамнезе;
- высокая интенсивность боли;
- независимость боли от положения тела и движений;
- усиление боли ночью;
- возраст моложе 20 или старше 55 лет;
- недавняя травма;
- наличие факторов риска спинальной инфекции (прием иммунодепрессантов, ВИЧ-инфекция и др.);
- онкологические заболевания в анамнезе;
- лихорадка и необъяснимое снижение массы тела;
- наличие общей слабости;
- тазовые нарушения;
- прогрессирующий неврологический дефицит.

Анамнез и физикальное обследование позволяют исключить вторичный характер боли в спине, однако в сомнительных случаях необходимо расширить объем исследования (лабораторные, МРТ, КТ, ЭМГ и др.).

Следующий этап диагностики направлен на выявление признаков компрессии нервных корешков (грыжа МПД, стеноз позвоночного канала). Принципиальное значение имеет тщательное неврологическое исследование (выявление симптомов расстройств чувствительности в соответствующих дерматомах, рефлексов и др.). Из дополнительных методов исследования при болях в спине проводят рентгенографию, КТ и МРТ.

Рентгенологические проявления дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела:

• уменьшение высоты диска;

• субхондральный склероз;

• формирование остеофитов;

• кальцификация пульпозного ядра или фиброзного кольца;

• артроз дугоотростчатых суставов;

• скошенность тел позвонков;

• смещения позвонков.

Признаки дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника по данным КТ:

• протрузия, кальцификация диска;

• вакуум-феномен;

• передние, задние, боковые остеофиты;

• центральный и латеральный стеноз позвоночного канала.

Признаки дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника по данным МРТ:

• выбухание МПД;

• снижение интенсивности сигнала от МПД;

• складчатость фиброзного кольца, изменение сигнала от концевых пластинок;

• вакуум-феномен;

• кальцификация, стеноз позвоночного канала.

Следует еще раз подчеркнуть, что прямой связи между выраженностью дегенеративных изменений и тяжестью болевого синдрома не существует. Те или иные признаки дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника (в том числе и грыжи МПД) выявляют практически у всех лиц зрелого,

тем более пожилого возраста, в том числе никогда не страдавших болями в спине. Следовательно, обнаружение рентгенологических, КТили МРТ-изменений само по себе не может быть основанием для каких-либо заключений об этиологии болевого синдрома.

3.7.5. Лечение

Традиционно терапия болей в спине сводится к комплексному применению лекарственных средств и методов немедикаментозного лечения, таких как массаж, мануальная терапия, чрескожная электро-нейростимуляция, акупунктура, лазеротерапия и др. Из инвазивных методов применяют лекарственные блокады с местными анестетиками, глюкокортикои-дами в различные мышечные точки или даже суставы. Накоплен большой практический опыт применения простых анальгетиков, НПВС, мышечных релаксантов, антидепрессантов и местных анестетиков, однако эффективность этих методов в терапии боли в спине, особенно невропатического характера, в большинстве случаев сомнительна с точки зрения принципов доказательной медицины (табл. 3.1).

Лекарственная терапия боли в спине должна быть комбинированной, учитывающей вклад ноцицептив-ного, невропатического и психогенного компонентов; иначе говоря, важнейшее значение имеет не только оценка структурных изменений в позвоночнике, но и выделение ведущих патофизиологических механизмов болей. В практическом плане целесообразно рассмотреть стратегии дифференцированной фармакотерапии в зависимости от структурных изменений, патофизиологии боли, механизмов и мишеней действия лекарственных препаратов и способов их применения.

Таблица 3.1. Рекомендации по лечению боли в спине с точки зрения доказательной медицины

Лечение	Рекомендации	Острая боль в спине (<4 нед)	Хроническая боль в спине (>4 нед)
Самопомощь	Сохранение обычной активности	+	+
	Заочное обучение пациентов (брошюры, разъяснение причин боли)	+	+
	Местные тепловые процедуры	+	
Лекарственная терапия	Парацетамол	+	+
	НПВС	+	+
	Миорелаксанты	+	
	Трициклические антидепрессанты		+
	Бензодиазепины	+	+
	Трамадол и другие опиоиды	+	+
Немедикаментозная терапия	Мануальная терапия	+	+
	Физические упражнения		+
	Массаж		+
	Акупунктура		+
	Йога		+
	Когнитивная поведенческая терапия		+
	Релаксация		+
	Интенсивная междисциплинарная реабилитация		+

Примечание: знаком «+» помечены рекомендации, имеющие степень доказательности «В» (т.е. оказывающие по крайней мере умеренный или малый положительный эффект при отсутствии серьезных побочных реакций). Ни один из методов лечения не имеет степень доказательности «А» (т.е. убедительные доказательства существенного положительного эффекта).

3.7.5.1. СТРАТЕГИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

• Необходимо уточнить, вызвана невропатическая боль преходящим сдавлением корешка и его отеком, что проявляется периодическими болями, или имеет место постоянная его компрессия. При преходящей компрессии целесообразно назначить местный анестетик (пластины с лидо-каином), опиоидный анальгетик и НПВС. В случае постоянной компрессии нервного корешка наиболее эффективны лидокаиновые пластины, трициклические антидепрессанты и антикон-вульсанты.

• При воспалении тканей, окружающих МПД, и при фасеточном синдроме эффективны НПВС. В то же время при воспалении внутренних отделов МПД НПВС малоэффективны, так как практически не проникают из крови в эти отделы (уместно напомнить, что в МПД, равно как и в других хрящевых тканях, кровеносные сосуды отсутствуют). В этом случае наилучшим выбором может быть опиоидный анальгетик, воздействующий на центральные механизмы болей. При переломах позвонков или при процессах восстановления после хирургических операций назначать НПВС нежелательно, так как они угнетают образование костной ткани.

3.7.5.2. СТРАТЕГИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ ПАТОФИЗИОЛОГИИ БОЛИ

Анализ патофизиологических механизмов позволяет более точно подбирать лекарственные препараты.

• При наличии очевидного воспалительного компонента следует рекомендовать НПВС. При явлениях аллодинии показаны пластины с лидо-каином, антиконвульсанты и антидепрессанты. Эти же средства можно назначить при симпатических болях.

• При локальном мышечном гипертонусе эффективны миорелаксанты, при миофасциальном болевом синдроме - локальные инъекции местных анестетиков в триггерные точки.

• При постоянной активации NMDA-рецепторов нарушается опосредованное ГАМК-ингибирование. Следовательно, препараты ГАМК-эрги-ческого действия потенциально могут быть эффективными для купирования болей. Среди антиконвульсантов к таким средствам относят топирамат и отчасти габапентин. В эту группу можно включить и баклофен, обладающий ГАМК-эргическим действием на спинальном уровне.

3.7.5.3. СТРАТЕГИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ

• НПВС и опиоиды более эффективны при периферических поражениях, так как первые воздействуют на каскад провоспалительных реакций, а вторые способны уменьшать выброс субстанции Р.

• Как уже упоминалось, в случае вовлечения в процесс нервных структур за пределами зоны непосредственного поражения могут быть полезны антиконвульсанты. Опиоиды наиболее активно действуют в области задних рогов спинного мозга, но следует помнить, что возможно развитие толерантности, опосредованной активацией NMDA-рецепторов. Для предотвращения развития толерантности к опиоидам можно использовать трициклические антидепрессанты в малых дозах, которые частично блокируют NMDA-рецепторы.

• Агонисты ГАМК-рецепторов можно рекомендовать при повышенной тревожности и нарушениях
сна (бензодиазепины, золпидем). Депрессия и тревога - постоянные «спутники» хронической боли, для их купирования можно использовать антидепрессанты (лучшим профилем безопасности обладают сертралин, эсциталопрам, венлафаксин).

3.7.5.4. СТРАТЕГИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ РАЗНЫХ СПОСОБОВ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ

Большинство препаратов для лечения боли назначают перорально. Впрочем, это часто связано с риском системных побочных эффектов, в том числе и со стороны ЦНС. В этом плане преимуществом обладают препараты, применяемые местно (например, пластины с лидокаином). Другой перспективный метод - использование трансдермальных систем с опиоидным анальгетиком (в частности, с фентанилом), обеспечивающих медленное поступление препарата на протяжении длительного времени. Внутримышечное и внутривенное введение лекарств обычно рекомендуют больным, находящимся в стационаре. Иногда имплантируют интратекальные помпы для постоянной инфузии баклофена и/или опиоидных анальгетиков в небольших дозах. Это позволяет избежать нежелательных побочных явлений, однако сама имплантация помпы является хирургической процедурой и может сопровождаться осложнениями.

В заключение следует отметить, что в настоящее время главный принцип лекарственной терапии боли в спине - рациональная полифармакотерапия. Купировать боли с помощью только одного препарата удается далеко не во всех случаях. При назначении лекарственных препаратов важно соблюдать баланс между их эффективностью и риском нежелательных эффектов, а при комбинированной терапии - учитывать возможность их взаимодействия.

3.8. КОМПЛЕКСНЫЙ РЕГИОНАРНЫЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

3.8.1. Этиология и патогенез

Под термином «комплексный регионарный болевой синдром» (КРБС) подразумевают синдром, проявляющийся выраженной хронической болью в конечности в сочетании с локальными вегетативными расстройствами и трофическими нарушениями, возникающий, как правило, после различных периферических травм. Клиническая картина КРБС знакома практически каждому врачу, но в то же время вопросы терминологии, классификации, патогенеза и лечения этого синдрома во многом остаются дискуссионными.

В 1855 г. Н.И. Пирогов описал интенсивные боли жгучего характера в конечностях, сопровождающиеся вегетативными и трофическими нарушениями, возникающие у солдат через некоторое время после ранения. Эти расстройства он назвал «посттравматической гиперестезией». Спустя 10 лет S. Mitchell (С. Митчелл) и соавт. описали аналогичную клиническую картину у солдат, пострадавших в гражданской войне в США. Эти состояния Митчелл вначале обозначил как «эритромелалгия», а затем, в 1867 г., предложил термин «каузалгия». В 1900 г. П.Г. Зудек описал подобные проявления в сочетании с остеопорозом и назвал их «дистрофией». В дальнейшем разные авторы описывали схожие клинические состояния, неизменно предлагавшие свои собственные термины («острая костная атрофия», «альгонейродистрофия», «острый трофический невроз», «посттравматический остеопороз», «посттравматическая симпаталгия» и др.). В 1947 г. Стейнброкер (O. Steinbrocker) описал синдром «плечо-кисть» (боль, отек, трофические расстройства в руке, возникающие после инфарктов миокарда, инсультов, травм и воспалительных заболеваний). В том же году Эванс (J. Evans) предложил термин «рефлекторная симпатическая дистрофия», который до недавнего времени был общепринятым. В 1994 г. для обозначения локальных болевых синдромов, сочетающихся с вегетативными и трофическими нарушениями, предложен новый термин - «комплексный регионарный болевой синдром».

Выделяют два типа КРБС. При повреждениях, не сопровождающихся поражением периферических нервов, формируется КРБС I типа. КРБС II типа диагностируют при развитии синдрома после поражения периферического нерва и рассматривают как вариант невропатической боли.

Причинами КРБС I типа могут быть травмы мягких тканей конечности, переломы, вывихи, растяжения, фасцииты, бурситы, лигаментиты, тромбозы вен и артерий, васкулиты, герпетическая инфекция. КРБС II типа развивается при поражении нервов вследствие сдавления, при туннельных синдромах, радикулопа-тиях, плексопатиях и др.

Патогенез КРБС недостаточно изучен. В происхождении КРБС II типа обсуждают возможную роль аберрантной регенерации между афферентными (сенсорными) и

эфферентными (вегетативными) волокнами. Постулируют, что длительная боль может фиксироваться в памяти, обусловливая более высокую чувствительность к повторным болевым стимулам. Существует точка зрения, что участки повреждения нерва становятся эктопическими пейсмекерами с резко увеличенным количеством α-адренорецепто-ров, которые возбуждаются спонтанно и при действии циркулирующего или освобождающегося из симпатических окончаний норадреналина. Согласно другой концепции, при КРБС особое значение имеет активация спинальных нейронов широкого диапазона, участвующих в передаче ноцицептивной информации. Полагают, что после травмы происходит интенсивное возбуждение этих нейронов, приводящее к их сенси-тизации. В дальнейшем даже слабые афферентные стимулы, действуя на эти нейроны, вызывают мощный ноцицептивный поток.

Вследствие расстройств микроциркуляции, приводящих к развитию гипоксии, ацидозу и накоплению в крови кислых продуктов метаболизма, происходит усиленный распад фосфорно-кальциевых соединений кости с развитием остеопороза. «Пятнистый» остеопороз, наблюдаемый обычно на первых этапах заболевания, связан с доминированием процессов лакунарного рассасывания костной ткани. Важным фактором в развитии остеопороза является иммобилизация. В одних случаях она обусловлена выраженной болью, в других - с основным заболеванием (например, парезом или плегией после инсульта) или лечебными манипуляциями (иммобилизация после переломов). Во всех случаях снижение физической нагрузки, длительная обездвиженность приводят к деминерализации костей и развитию остеопороза.

На сегодняшний день получены убедительные доказательства, свидетельствующие против психогенной модели развития КРБС. На основании ограниченных данных исследований в этой области можно предположить, что психологические факторы играют роль в развитии КРБС, однако точное взаимоотношение неизвестно. Несколько исследований показали, что хроническая боль является прогностическим показателем большей тяжести депрессии, тревожности и страха. Однако доказательств того, что психологические факторы вызывают боль, дисфункцию вегетативной нервной системы и нарушения движений у больных с КРБС, не получено.

Среди больных преобладают женщины (4:1). Заболевание может возникать практически в любом возрасте (от 4 до 80 лет). КРБС на нижних конечностях отмечают в 58%, на верхних - в 42% случаев. Вовлечение нескольких зон наблюдают у 69% больных. Описаны случаи КРБС на лице.

3.8.2. Клиническая картина

Клинические проявления КРБС всех типов идентичны и складываются из трех групп симптомов: болей, вегетативных вазо- и судомоторных нарушений, дистрофических изменений кожи, подкожной клетчатки, мышц, связок, костей.

Для КРБС типичны спонтанные интенсивные жгучие, колющие, пульсирующие боли. Весьма характерен феномен аллодинии. Как правило, зона боли выходит за рамки иннервации какого-либо нерва. Часто интенсивность боли намного превышает тяжесть повреждения. Усиление боли отмечают при эмоциональном стрессе, движении.

Вегетативные нарушения при КРБС включают вазо- и судомоторные расстройства. К первым относят отек, выраженность которого может варьировать, а также нарушения периферического кровообращения (вазоконстрикторные и вазодилатационные реакции) и кожной температуры, изменения цвета кожи. Судомоторные расстройства проявляются симптомами локального повышенного (гипергидроз) или сниженного потоотделения (гипогидроз).

Дистрофические изменения при КРБС могут охватывать практически все ткани конечности. Отмечают снижение эластичности кожи, гиперкератоз, изменения волосяного покрова (локальный гипертрихоз) и роста ногтей, атрофию подкожной клетчатки и мышц, мышечные контрактуры, тугоподвижность суставов. Характерны для КРБС деминерализация костей и развитие остеопороза.

КРБС I типа характеризуется постоянной болью в определенной части конечности после травмы, не воздействующей на крупные нервные стволы. Боль обычно наблюдают в дистальном отделе конечности, прилежащем к травмированной области, а также в колене и бедре, в I-II пальцах кисти или стопы.

Жгучие постоянные боли, как правило, возникают через несколько недель после первоначальной травмы, усиливаются при движениях, кожной стимуляции и стрессе. Три стадии течения КРБС I типа представлены в табл. 3.2.

Таблица 3.2. Стадии развития комплексного регионарного болевого синдрома I типа

Стадия	Клиническая характеристика
I (0-3 мес)	Жгучая боль и дистальный отек конечности. Конечность теплая, отечная и болезненная, особенно в области суставов. Усиливаются локальная потливость и рост волос
	Легкое прикосновение может вызвать боль (аллодиния), которая сохраняется и после прекращения воздействия. Суставы становятся тугоподвижными, боль присутствует как при активных, так и при пассивных движениях в суставе
II (через 3-6 мес)	Кожа становится тонкой, блестящей и холодной. Все остальные симптомы I стадии сохраняются и усиливаются
III (6-12 мес)	Кожа становится атрофичной и сухой. Контрактуры мышц с деформацией кистей и стоп

КРБС II типа (табл. 3.3) сопровождается жгучей болью, аллодинией и гиперпатией в соответствующей руке или стопе. Обычно боли возникают сразу после ранения нерва, но могут проявиться и спустя несколько месяцев после травмы. Вначале спонтанные боли локализуются в зоне иннервации поврежденного нерва, а затем могут охватывать и более обширные зоны.

Источник KingMed

Таблица 3.3. Основные проявления комплексного регионарного болевого синдрома II типа

Признак	**Описание**
Характеристика болей	Постоянная жгучая, усиливается при легком дотрагивании, стрессах и эмоциях, изменении наружной температуры или движениях в пораженной конечности, визуальных и слуховых стимулах (яркий свет, внезапный громкий звук). Аллодиния/гипералгезия не ограничиваются зоной иннервации поврежденного нерва
Другие проявления	Изменения температуры и цвета кожи. Наличие отека. Нарушение моторных функций

С помощью термографии (см. главу «Тепловидение») можно выявить изменения кожной температуры на пораженной конечности, отражающие периферические вазо- и судомоторные нарушения. Рентгенологическое исследование костей обязательно для всех больных с КРБС. На ранних этапах болезни обнаруживают «пятнистый» околосуставной остеопо-роз, по мере прогрессирования заболевания он становится диффузным.

3.8.3. Лечение

Общими целями терапии для пациентов с КРБС является уменьшение боли, восстановление утерянных функций и возвращение к работе и повседневной активности. Хотя частичный лекарственный подход и может быть успешным, эти цели гораздо более достижимы путем совместного применения специально подобранных фармакологических препаратов, психологических и поведенческих техник, психической реабилитации пациента в комплексе с минимальными инвазивными вмешательствами. Все это должно проводиться в рамках всестороннего скоординированного междисциплинарного подхода, направленного на восстановление функций. Основным направлением в лечении КРБС является восстановление функций пораженной конечности. Важное значение также имеет и лечение фонового заболевания или нарушения, вызвавшего КРБС.

Для устранения боли используют повторные регионарные блокады симпатических ганглиев местными анестетиками. При устранении боли нормализуются и вегетативные функции. Используют и различные местные анестетики (например, мази, кремы и пластины с лидокаином). Хорошим эффектом обладают аппликации диметилсульфоксида, оказывающего обезболивающий эффект. Более выраженный аналгетический эффект достигается при аппликации диметилсульфоксида с прокаином. Традиционно для уменьшения боли используют иглорефлексотерапию, чрескожную электронейростимуляцию, УЗ-терапию и другие виды физиотерапии. Эффективна гипербарическая оксигенация. Хорошие результаты получают при назначении преднизолона (100-120 мг/сут) на протяжении 2 нед. Для уменьшения симпатической гиперактивности применяют β-адреноблокаторы (пропранолол в дозе 80 мг/сут). Также применяют блокаторы кальциевых каналов (нифедипин в дозе 30-90 мг/сут),

препараты, улучшающие венозный отток (троксерутин, трибенозид). С учетом патогенетической роли центральных механизмов боли рекомендуют назначение психотропных препаратов (антидепрессантов, антиконвульсантов - габапенти-на, прегабалина) и психотерапии.
Для лечения и профилактики остеопороза применяют бифосфонаты. Бисфосфонаты (например, памидронат, алендроновая кислота) - класс препаратов, предотвращающих потерю костной массы, продемонстрировали эффективность в терапии КРБС по результатам ряда небольших открытых и плацебо-контролируемых исследований. Хотя основной механизм действия этих препаратов направлен на предотвращение развития остеопороза, имеющего место при КРБС, другие периферические центральные механизмы выглядят многообещающими и нуждаются в детальном изучении.

Оптимальное лечение КРБС включает в себя комплексный междисциплинарный подход, направленный на функциональное восстановление. Фармакотерапия, перечисленная в данном обзоре, не показала значительной эффективности во влиянии на течение КРБС и в первую очередь использовалась для поддержки пациентов в их программе реабилитации. Большая часть фармакотерапии при КРБС остается эмпирической, с небольшим количеством хорошо продуманных проспективных, контролируемых клинических исследований. Единственные препараты, прошедшие многочисленные контролируемые клинические испытания, - это бисфосфона-ты. Исследования же остальных препаратов демонстрировали их эффективность не в рамках КРБС, а обычно при постгерпетической невралгии и ДПН. И, несмотря на это, во многом пересекающиеся механизмы нейропатический боли и КРБС оправдывают назначение трициклических антидепрессантов, СИОЗС и адреналина, опиатов и антиконвульсантов. Поскольку КРБС остается заболеванием, которое негативно влияет на жизнь пациента, необходимы новые широкомасштабные исследования с применением перечисленных выше препаратов и других средств. В частности, новые дизайны клинических исследований различных сочетаний препаратов в комплексе с активной физиотерапией могут обеспечить клиницистов лучшей информацией для принятия их решений.

3.9. ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКАЯ НЕВРАЛГИЯ

После перенесенной ветряной оспы вирус *Herpes zoster* остается в организме в латентном состоянии, локализуясь преимущественно в сенсорных ганглиях спинномозговых нервов и тройничного нерва. При реактивации вирус вызывает образование характерной везикулярной сыпи и появление боли в зоне иннервации соответствующего нервного корешка. У 50% больных сыпь локализуется на туловище, у 20% - на голове, у 15% - на руках, у 15% - на ногах. Через несколько дней сыпь трансформируется в пустулезную, затем образует корочки и к концу 3-4-й недели исчезает. Тем не менее у многих пациентов после исчезновения сыпи в зоне пораженного дерматома на протяжении нескольких месяцев и даже лет сохраняются сильные боли. Это патологическое состояние называют постгерпетической невралгией. Особенно часто герпетическая невралгия развивается у больных в возрасте старше 60 лет (50%). Боли связаны с воспалительными изменениями ганглиев задних корешков спинного мозга и периферических нервов (ведущие патофизиологические механизмы - эктопическая активность, экспрессия натриевых каналов на мембранах нервных клеток, а также центральная сенситизация).

У пациентов с постгерпетической невралгией возможны три типа болей: постоянная, глубокая, тупая, давящая или жгучая; спонтанная, периодическая, колющая или стреляющая («удар током») и алло-диническая (острая, поверхностная, жгучая, обычно возникающая при легком прикосновении).

У большинства пациентов боль, связанная с постгерпетической невралгией, уменьшается в течение 1-го года. Тем не менее у части больных она может сохраняться годами и даже в течение всей оставшейся жизни. Постгерпетическая невралгия оказывает значительное отрицательное влияние на качество жизни и функциональный статус пациентов, у которых могут развиваться аффективные расстройства в виде тревожности, депрессии, а также нарушения социальной активности, сна, аппетита. Учет всех этих факторов очень важен в терапии больных с постгерпетической невралгией.

В плане терапии важную роль играет своевременное лечение герпеса в остром периоде с помощью противовирусных средств (ацикловир, фамцикловир и валацикловир). Исследования показали, что все три упомянутых препарата уменьшают боль, связанную с опоясывающим герпесом, и риск развития постгерпетической невралгии. Для симптоматической терапии боли, ассоциированной с постгерпетической невралгией, используют антидепрессанты, местные анестетики и антиконвульсанты.

Чаще всего применяют трициклические антидепрессанты (амитриптилин в дозе до 150 мг/сут). С учетом преимущественно пожилого возраста пациентов с постгерпетической

невралгией при назначении трициклических антидепрессантов важно строго учитывать их побочные эффекты.

В нескольких рандомизированных исследованиях продемонстрирована эффективность лидокаиновых пластин. Трансдермальное поступление местного анестетика непосредственно в область локализации боли позволяет эффективно купировать болевой синдром. В отличие от препаратов, применяемых для местной аналгезии в виде мази или геля, данная лекарственная форма имеет неоспоримое преимущество в удобстве применения (пластина легко наклеивается на место боли, не пачкает одежду и др.). Кроме того, пластины защищают болевую зону от внешних раздражителей (прикосновения одежды и т.д.), что очень важно, так как у большинства пациентов имеет место аллодиния. Нежелательные побочные реакции в виде кожных реакций (зуда и покраснения кожи) обычно самопроизвольно исчезают в течение нескольких часов после прекращения лечения. Другой местный препарат - капсаицин - в настоящее время используют редко, так как в начале лечения он обычно усиливает боль за счет активации ноцицептивных А5- и С-волокон (обезболивание возникает позже за счет десенсити-зации ноцицепторов в периферических терминалях чувствительных нервов).
Из антиконвульсантов в лечении постгерпетической невралгии наиболее эффективными оказались габа-пентин и прегабалин. Габапентин назначают в дозе 300 мг в 1-й день, 600 мг (в 2 приема) на 2-й день, 900 мг (в 3 приема) на 3-й день. При необходимости дозу повышают до 1800-3600 мг/сут (в 3 приема). Рекомендуемая доза прегабалина составляет от 75 до 150 мг 2 раза в день или от 50 до 100 мг 3 раза в день (150-300 мг/сут). При отсутствии удовлетворительного эффекта через 2-4 нед лечения дозу повышают до 600 мг/сут.

Для лечения постгерпетической невралгии предложен пластырь с 8% содержанием капсаицина. Капсаицин - это высокоселективный агонист ванило-идного рецептора с транзиторным рецепторным потенциалом 1-го типа (TRPV1). После воздействия капса-ицина кожные болевые рецепторы становятся менее чувствительными к болевым стимулам. Такие эффекты капсаицина называют «снижением чувствительности»; вероятно, они лежат в основе обезболивающего действия. Обусловленное капсаицином изменение кожных болевых рецепторов является обратимым; согласно сообщениям и данным наблюдений за здоровыми добровольцами, восстановление нормальной функции (реакция на раздражающие стимулы) происходит в течение нескольких недель. По результатам контролируемых клинических исследований, проводившихся у пациентов с постгерпетической невралгией, показана эффективность пластыря с капсаицином при однократной 60-минутной аппликации на болезненные участки кожи иной локализации. Снижение интенсивности боли отмечалось уже на 1-й неделе; эффект терапии сохранялся на всем протяжении 12-недельного периода исследования. Эффективность пластыря с капсаицином подтверждена как при

монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными препаратами системного действия для лечения нейропатической боли.

3.10. ЛИЦЕВЫЕ БОЛИ

Болевые синдромы в области лица представляют сложную проблему в практике невролога. Для их успешной диагностики и лечения важное значение имеют особенности клинических проявлений и четкое представление о патофизиологических механизмах, необходимые для определения той или иной терапевтической тактики. Весьма актуальны и практически значимы для невролога и современные подходы к классификации этих болевых синдромов, отраженные, в частности, в последней версии классификации Международного общества головной боли (МОГБ). Вместе с тем в ряде случаев в описательных характеристиках тех или иных форм лицевых болей уместно использование их определений из классификации Международной ассоциации изучения боли (МАИБ, 1994), которые в классификации МОГБ либо отсутствуют, либо представлены слишком кратко. С учетом того что во многих случаях боли непосредственно в области лица сопровождаются болевыми проявлениями в других частях головы, вполне оправдано использование термина «прозокраниалгии».

3.10.1. Невралгия тройничного нерва

3.10.1.1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Невралгия тройничного нерва (синонимы: три-геминальная невралгия, болевой тик, болезнь Фозерджилла) - хроническое заболевание, протекающее с ремиссиями и обострениями, характеризующееся приступами чрезвычайно интенсивной, стреляющей боли в зонах иннервации второй, третьей или, крайне редко, первой ветви тройничного нерва.

Традиционно выделяют первичную (идиопатиче-скую) и вторичную (симптоматическую) невралгию тройничного нерва. Симптоматическая невралгия развивается как одно из проявлений других заболеваний ЦНС (РС, глиома ствола мозга, опухоли мосто-мозжечковой области, стволовой инсульт и др.).

В настоящее время установлено, что первичная невралгия тройничного нерва в подавляющем большинстве случаев связана с компрессией корешка тройничного нерва в области его вхождения в ствол мозга. Обычно сдавление обусловлено патологически извитой петлей верхней мозжечковой артерии (свыше 80% случаев). Поэтому, если пациенту была проведена нейрохирургическая операция, в ходе которой обнаружили компрессию корешка нерва патологически извитым кровеносным сосудом, следует диагностировать вторичную невралгию. Однако подавляющее большинство пациентов не подвергаются хирургическому вмешательству. В таких случаях хотя и предполагают компрессионную этиологию невралгии тройничного нерва, все же при ее обозначении используют термин «первичная» (классическая, идиопатическая), а термин «вторичная невралгия тройничного нерва» применяют у пациентов с выявленными при нейровизуализации

(или при нейрохирургической операции) патологическими процессами, отличными от сосудистой компрессии (опухоли, демиелинизация и др.).

Механизм развития невралгии тройничного нерва (а также языкоглоточной невралгии) объясняют с позиций теории «воротного контроля боли» Мелзака и Уолла (1965). Теория «воротного контроля боли» предполагает, что быстропроводящие (антиноцицеп-тивные), хорошо миелинизированные волокна типа А и немиелинизированные (ноцицептивные) волокна С находятся в конкурентных отношениях, причем в норме поток импульсов по волокнам проприоцептив-ной чувствительности преобладает. При невралгиях V и IX пар ЧН, обусловленных компрессией их корешков при входе в ствол мозга, происходит демиелини-зация волокон А с появлением на демиелинизирован-ных участках множества дополнительных вольтаж-зависимых натриевых каналов, а также образование контактов этих участков с волокнами типа С. Все это приводит к формированию продленной и высокоамплитудной активности патологически измененных волокон А, что проявляется болевыми пароксизмами в области лица и полости рта.
Типичная невралгия тройничного нерва дебютирует на 5-м десятилетии жизни. Чаще болеют женщины (5 на 100 тыс. населения; у мужчин - 2,7 на 100 тыс.). Невралгия тройничного нерва чаще возникает справа (70%), слева (28%), в редких случаях может быть двусторонней (2%).

3.10.1.2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Развернутый приступ классической невралгии тройничного нерва характеризуется типичной клинической картиной и обычно не представляет трудностей для диагностики. Наиболее характерны следующие особенности болевого синдрома.

• Боль пароксизмального, чрезвычайно жестокого, стреляющего характера в лице, сравниваемая пациентами с разрядами электрического тока.

• Продолжительность болевого пароксизма никогда не превышает 2 мин (обычно 10-15 с).

• Между двумя отдельными приступами есть «светлый» промежуток (рефрактерный период), продолжительность которого зависит от выраженности обострения.

• Боли в период обострения имеют определенную, существенно не меняющуюся на протяжении многих лет заболевания локализацию в пределах зон иннервации тройничного нерва.

• Болевой приступ всегда имеет определенную направленность - боль исходит из одного участка лица и достигает другого.

• Наличие триггерных (курковых) зон, то есть участков на коже лица и в полости рта, слабое раздражение которых вызывает типичный пароксизм. Наиболее частое расположение триг-герных зон - носогубный треугольник и альвеолярный отросток.

• Наличие триггерных факторов - действий или условий, при которых возникают типичные болевые приступы. Чаще всего такими факторами являются умывание, чистка зубов, жевание, разговор.

• Типичное поведение во время приступа. Как правило, больные не плачут, не кричат, не двигаются, а замирают в той позе, в которой их застиг приступ. Иногда пациенты растирают зону боли или совершают чмокающие движения.
• На высоте болевого приступа иногда возникают подергивания мимических или жевательных мышц (в настоящее время вследствие применения для лечения невралгии тройничного нерва анти-конвульсантов этот признак наблюдают редко).

• Отсутствие сенсорного дефекта (выпадения поверхностной чувствительности) в зоне болевых приступов. Этот признак не обязателен, так как после нервэкзереза, ретрогассеральной тер-моризотомии или этаноловых блокад в местах выхода нерва на лице в течение длительного времени остается гипестезия.

У ряда больных с течением времени развивается вторичный мышечно-фасциальный прозопалгиче-ский синдром. Все больные с невралгией тройничного нерва как в период обострения, так и в период ремиссии, используют для жевания здоровую половину рта. Поэтому в мышцах гомолатеральной стороны лица возникают дегенеративные изменения с развитием типичных мышечных уплотнений (причем наиболее уязвимыми оказываются внутренние крыловидные мышцы и заднее брюшко двубрюшной мышцы). При аускультации височно-нижнечелюстного сустава иногда выслушивают типичный хруст.

При многолетнем течении заболевания возможно развитие невралго-невритической стадии (дистрофической), при которой появляются умеренная атрофия жевательных мышц и снижение чувствительности на пораженной половине лица.

Симптоматическая невралгия тройничного нерва по клиническим проявлениям не отличается от классической идиопатической невралгии, на симптоматический характер которой могут указывать постепенно нарастающий сенсорный дефицит в зоне иннервации соответствующей ветви, отсутствие рефрактерного периода после болевого пароксизма в начале заболевания, а также появление других очаговых симптомов поражения ствола мозга или смежных ЧН (нистагм, атаксия, снижение слуха). Одна из самых частых причин симптоматической невралгии тройничного нерва - РС. Особенно подозрительны на РС возникновение невралгии тройничного нерва у пациента молодого возраста, а также изменения стороны невралгии.

3.10.1.3. НЕВРАЛГИИ ОТДЕЛЬНЫХ ВЕТВЕЙ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

Назоцилиарная невралгия

Назоцилиарную невралгию (невралгию Шарлена) наблюдают относительно редко. Проявляется колющей болью с иррадиацией в центральную область лба при прикосновении к наружной поверхности ноздри.

Супраорбитальная невралгия

Заболевание наблюдают столь же редко, как и назоцилиарную невралгию. Характеризуется парок-сизмальной или постоянной болью в области супра-орбитальной вырезки и медиальной части лба, то есть в зоне иннервации супраорбитального нерва. При пальпации определяют болезненность в области супраорбитальной вырезки.

Невралгии других ветвей тройничного нерва

Повреждение или компрессия ветвей тройничного нерва может стать причиной боли в зоне их иннервации.

Невралгия (невропатия) инфраорбитального нерва обычно бывает симптоматической и обусловлена воспалительными процессами в гайморовой пазухе или поражением нерва при сложных стоматологических манипуляциях. Боли обычно незначительной интенсивности, преобладает чувство онемения слизистой оболочки верхней челюсти и подглазничной области.

Причинами невралгии язычного нерва могут быть длительное раздражение языка протезом, острым краем зуба и т.п. Умеренные боли в половине языка носят постоянный характер и временами усиливаются при еде, разговоре, резких мимических движениях.

Невралгия (невропатия) нижнего альвеолярного нерва возникает при травмах и воспалительных заболеваниях нижней челюсти, при выхождении пломбировочного материала за верхушку зуба, при одномоментном удалении нескольких зубов. Характеризуется умеренной постоянной болью в зубах нижней челюсти, в области подбородка и нижней губы. В отдельных случаях наблюдают невропатию концевой ветви нижнего альвеолярного нерва - подбородочного нерва. Она проявляется гипестезией или парестезиями в области подбородка и нижней губы.
Невропатия щечного нерва обычно сочетается с невропатией нижнего альвеолярного нерва. Болевой синдром отсутствует, типична гипестезия слизистой оболочки щеки, а также кожи соответствующего угла рта.

Термином «тик-невралгия» обозначают сочетание периодической мигренозной невралгии и невралгии первой ветви тройничного нерва.

3.10.1.4. ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКАЯ НЕВРАЛГИЯ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

Постгерпетическая невралгия тройничного нерва (постгерпетическая невропатия тройничного нерва) - персистирующая или периодически возникающая лицевая боль в течение не менее 3 мес после начала инфекции *Herpes zoster*. Постгерпетическую невралгию тройничного нерва наблюдают существенно чаще, чем классическую тригеминальную невралгию (2 на 1000, а у лиц старше 75 лет - 10 на 1000 населения). Поражение тройничного нерва отмечают у 15% с опоясывающим герпесом, причем в 80% случаев в процесс вовлекается глазной нерв (что связано с его наименьшей миелинизацией по сравнению со второй и третьей ветвями V пары ЧН). К возникновению болезни предрасполагает снижение иммунитета в пожилом возрасте, способствующее активации длительно персистирующего в организме вируса *Varicella-zoster*.Развитие заболевания проходит несколько стадий: продромальную, предшествующую сыпи (острая боль, кожный зуд); односторонней сыпи (везикулы, пустулы, корочки); заживления кожи (2-4 нед); постгерпетической невралгии. Для невролога важное значение имеет диагностика продромальной фазы, когда высыпаний еще нет, но болевой синдром уже появился. Заподозрить опоясывающий герпес позволяет выявление розовых пятен на коже, в зоне которых имеют место зуд, жжение, боль. Спустя 3-5 дней эритематозный фон исчезает и появляются пузырьки на здоровой коже. После появления высыпаний диагностика не представляет трудностей. В случае развития постгерпетической невралгии тройничного нерва после отпадения корочек и заживления кожи с элементами рубцевания ведущей жалобой больных становится постоянная боль, которая появляется в течение 1 мес в 15% случаев, а в течение года - в 25%. Факторы риска развития постгерпетической невралгии включают пожилой возраст, женский пол, наличие выраженных болей в продромальной стадии и остром периоде, а также выраженных кожных высыпаний и последующих рубцовых изменений кожи. Клинические проявления в развернутой стадии постгерпетической невралгии весьма типичны.

• Рубцы на коже (на фоне ее гипер- и гипопигмен-тации) в области лба и волосистой части головы.

• Наличие триггерных участков на коже головы (симптом расчески), лба, век.

• Сочетание перманентного и пароксизмального болевых синдромов.

• Наличие аллодинии, гипестезии, дизестезии, гипералгезии, гиперпатии.

3.10.2. Синдром Ханта

При герпетической инфекции, помимо тройничного нерва, также могут поражаться III, IV и/или VI пары ЧН, а при инфекционном поражении коленчатого ганглия возможно нарушение функции лицевого и/или преддверно-улиткового нерва.

• Синдром Ханта-1 (невралгия коленчатого узла, синдром коленчатого узла, *Herpes zoster oticus, Zoster oticus),* описанный американским неврологом J. Hunt в 1907 г., - одна из форм герпеса, протекающая с поражением коленчатого узла. В остром периоде высыпания локализуются в наружном слуховом проходе, на ушной раковине, мягком нёбе, нёбных миндалинах. Клиническая картина постгерпетической невралгии коленчатого узла складывается из односторонней постоянной или периодической боли в области уха, в ипсилатеральной половине лица, наружном слуховом проходе, нарушения вкуса на передних $^{2}/_{3}$ языка, умеренного периферического пареза мимических мышц.

• Синдром Ханта-2 обусловлен поражением сенсорных узлов нескольких ЧН - преддверно-улиткового, языкоглоточного, блуждающего, а также второго и третьего шейных спинномозговых нервов. Герпетические высыпания появляются в наружном слуховом проходе, передних $^{2}/_{3}$ языка, на волосистой части головы. Боли в задней части полости рта иррадиируют в ухо, затылок, шею и сопровождаются расстройством слюноотделения, горизонтальным нистагмом, головокружением.

3.10.3. Синдром Толосы-Ханта

Синдром Толосы-Ханта возникает внезапно и характеризуется периодическими болями в области глазницы, ее отеком, а также поражением одного или нескольких ЧН (III, IV и/или VI), обычно проходящих самостоятельно. В части случаев заболевание протекает с чередованием ремиссий и обострений. У некоторых пациентов наблюдают нарушение симпатической иннервации зрачка.
Поражение ЧН совпадает по времени с появлением боли или возникает в течение 2 нед после нее. Причиной синдрома Толосы-Ханта является разрастание грануле-матозной ткани в кавернозном синусе, верхней глазничной щели или полости орбиты. Болезненная офтальмоплегия также возможна при опухолевых поражениях в области верхней глазничной щели.

3.10.4. Невралгия языкоглоточного нерва

Классическая невралгия языкоглоточного нерва по клиническим проявлениям напоминает невралгию тройничного нерва (что нередко становится причиной диагностических ошибок), однако развивается существенно реже, чем последняя (0,5 на 100 000 населения).

Заболевание протекает в виде болевых пароксизмов, начинающихся в области корня языка или миндалины и распространяющихся на нёбную занавеску, глотку, ухо. Боли иногда иррадиируют в угол нижней челюсти, глаз, шею. Приступы, как правило, кратко-временны (1-3 мин), провоцируются движениями языка, особенно при громком разговоре, приемом горячей или холодной пищи, раздражением корня языка или

миндалины (триггерные зоны). Боли всегда односторонние. Во время приступа больные жалуются на сухость в горле, а после приступа появляется гиперсаливация. Количество слюны на стороне боли всегда снижено, даже в период саливации (по сравнению со здоровой стороной). Слюна на стороне боли более вязкая, удельный вес ее повышается за счет увеличения содержания слизи.

В отдельных случаях во время приступа у больных развиваются пресинкопальные или синкопальные состояния (кратковременная дурнота, головокружение, падение АД, потеря сознания). Вероятно, развитие этих состояний связано с раздражением *n. depressor* (ветвь IX пары ЧН), вследствие чего наступает угнетение сосудодвигательного центра и падение АД.
При объективном обследовании больных с невралгией языкоглоточного нерва каких-либо изменений обычно не выявляют. Только в небольшой части случаев отмечают болезненность при пальпации области угла нижней челюсти и отдельных участков наружного слухового прохода (преимущественно во время приступа), снижение глоточного рефлекса, снижение подвижности мягкого нёба, извращение вкусовой чувствительности на задней трети языка (все вкусовые раздражения воспринимаются как горькие).

Заболевание, как и невралгия тройничного нерва, протекает с обострениями и ремиссиями. После нескольких приступов отмечают ремиссии различной продолжительности, иногда до 1 года. Тем не менее, как правило, приступы постепенно учащаются, увеличивается и интенсивность болевого синдрома. В дальнейшем могут появиться постоянные боли, усиливающиеся под влиянием различных факторов (например, при глотании). У отдельных больных могут появляться симптомы выпадения, соответствующие иннервации языкоглоточного нерва (неврити-ческая стадия невралгии языкоглоточного нерва) - гипестезия в задней трети языка, области миндалины, нёбной занавески и верхней части глотки, нарушение вкуса на корне языка, снижение слюноотделения (за счет околоушной слюнной железы).

Классическая невралгия языкоглоточного нерва, как и невралгия тройничного нерва, чаще всего обусловлена компрессией нерва ветвью сосуда в области продолговатого мозга.

Симптоматическая невралгия языкоглоточного нерва отличается от классической частым наличием постоянной ноющей боли в межприступном периоде, а также прогрессирующего нарушения чувствительности в зоне иннервации языкоглоточного нерва. Наиболее частые причины симптоматической невралгии языкоглоточного нерва - внутричерепные опухоли, сосудистые мальформации, объемные процессы в области шиловидного отростка.

3.10.5. Невралгия барабанного сплетения

Невралгия барабанного сплетения (синдром Рейхерта) проявляется симптомокомплексом, сходным с поражением коленчатого узла (хотя барабанный нерв является ветвью языкоглоточного). Это редкая форма лицевой боли, этиология и патогенез которой до настоящего времени остаются невыясненными. Высказывают предположения о роли инфекции и сосудистых факторов.

Типичны острые стреляющие боли в области наружного слухового прохода, появляющиеся приступообразно и постепенно стихающие. Боли возникают без видимых внешних причин. В начале заболевания частота приступов не превышает 5-6 раз в день. Заболевание протекает с обострениями, которые продолжаются несколько месяцев, а затем сменяются ремиссиями (продолжительностью также несколько месяцев).

У некоторых больных развитию заболевания могут предшествовать неприятные ощущения в области наружного слухового прохода, которые иногда распространяются на все лицо. При обследовании объективных признаков обычно не обнаруживают, лишь в части случаев отмечают болезненность при пальпации слухового прохода.

3.10.6. Невралгия промежуточного нерва

Невралгия промежуточного нерва - редкое расстройство, характеризующееся короткими пароксизмами боли в глубине ушного прохода. Основные диагностические критерии - периодически возникающие пароксизмы боли в глубине ушного прохода продолжительностью от нескольких секунд до нескольких минут преимущественно на задней стенке ушного прохода, где имеется триггерная зона. Иногда боль может сопровождаться нарушениями слезо-, слюноотделения и/или нарушениями вкуса, часто обнаруживается связь с *Herpes zoster*.

3.10.7. Невралгия верхнего нерва гортани

Невралгия верхнего нерва гортани - достаточно редкое расстройство, проявляющееся интенсивной болью (пароксизмы боли продолжительностью от нескольких секунд до нескольких минут) в области латеральной стенки глотки, подчелюстной области и ниже уха, провоцируемой глотательными движениями, громким разговором или поворотами головы. Триггерная зона располагается на латеральной стенке глотки над мембраной щитовидной железы. При иди-опатической форме боль не связана с другими причинами.

3.10.8. Синдром Фрея

Синдром Фрея (невропатия ушно-височного нерва, ушно-височный гипергидроз) - редкое заболевание, проявляющееся незначительными непостоянными болями в околоушной области, а также гипергидрозом и гиперемией кожи в околоушной

области при еде. Обычно причиной заболевания служит травма или оперативное вмешательство в этой зоне.

3.10.9. Скелетно-мышечные прозокраниалгии

Скелетно-мышечные прозокраниалгии чаще всего связаны с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава и миофасциальным болевым синдромом.

Впервые термин «болевой дисфункциональный синдром височно-нижнечелюстного сустава» ввел Шварц (1955), описавший главные его проявления - нарушение координации жевательных мышц, болезненный спазм жевательной мускулатуры, ограничение движений нижней челюсти. Впоследствии Ласкин (1969) предложил другой термин - «миофасциальный болевой дисфункциональный синдром лица» с выделением четырех основных признаков: боль в лице, болезненность при исследовании жевательных мышц, ограничение открывания рта, щелчки при движениях в височно-челюстном суставе. В развитии синдрома выделяют два периода - дисфункции и болезненного спазма жевательной мускулатуры. При этом начало того или иного периода зависит от различных факторов, действующих на жевательную мускулатуру, из которых основными считают психоэмоциональные нарушения, приводящие к рефлекторному спазму жевательных мышц. При спазме мышц возникают болезненные участки - курковые (триггерные) зоны, из которых боль иррадиирует в соседние области лица и шеи.

Характерными диагностическими признаками миофасциального болевого синдрома лица в настоящее время считают боли в жевательных мышцах, усиливающиеся при движениях нижней челюсти, ограничение ее подвижности (открывание рта до 15-25 мм между резцами вместо 46-56 мм в норме), щелчки и крепитация в суставе, S-образное отклонение нижней челюсти в сторону или вперед при открывании рта, боль при пальпации мышц, поднимающих нижнюю челюсть. При пальпации жевательной мускулатуры обнаруживают болезненные уплотнения (мышечные триггерные пункты). Растяжение или сдавливание этих участков вызывает появление боли, распространяющейся на соседние зоны лица, головы, шеи (так называемый болевой паттерн мышцы). Болевой паттерн соответствует не невральной иннервации, а определенной части склеротома.

Развитие миофасциального болевого дисфункционального синдрома связывают с длительным напряжением жевательных мышц без их последующей релаксации. Вначале в мышце возникает остаточное напряжение, затем в межклеточном пространстве формируются локальные уплотнения вследствие трансформации межклеточной жидкости в миогеллоидные узелки. Эти узелки и служат источником патологической импульсации. Наиболее часто мышечные триг-герные пункты образуются в крыловидных мышцах.

Выявлено, что скелетно-мышечные прозопалгии чаще возникают у лиц среднего возраста с асимметричной адентией, а также с некоторыми поведенческими привычками (сжимание челюстей в стрессовых ситуациях, поддержка подбородка рукой, выдвижение нижней челюсти в сторону или вперед). Рентгенологические изменения при этом могут отсутствовать. Во многих случаях ведущее значение в формировании заболевания имеют психологические причины (депрессия, ипохондрия, неврозы).

3.10.10. Цервикопрозокраниалгии

Шейно-язычный синдром проявляется болями в затылочной или верхнешейной области, возникающими при резком повороте головы и сопровождающимися неприятными ощущениями в половине языка (дизестезии, чувство онемения и боли).

Боли в языке носят отраженный характер и обусловлены патологией шейного отдела позвоночника, чаще всего подвывихом атлантоокципитального сочленения. Развитие этого синдрома связано с тем, что проприоцептивные волокна от языка входят в спинной мозг в составе второго дорсального шейного корешка и имеют связи с язычным и подъязычным нервами. Этот факт и объясняет появление неприятных ощущений в языке при компрессии $C_п$ (которую нередко наблюдают при подвывихе атлантоаксиаль-ного сочленения).

Синдром шиловидного отростка проявляется болями слабой или умеренной интенсивности в задней части полости рта, возникающими при глотании, опускании нижней челюсти, повороте головы в сторону и пальпации проекции области шилоподъязычной связки. Синдром обусловлен кальцификацией шило-подъязычной связки, но может также развиться при травме шеи или нижней челюсти. Чтобы предохраниться от появления приступов, больные стараются держать голову выпрямленной, с несколько приподнятым подбородком (отсюда одно из названий заболевания - «синдром орла»).

3.10.11. Центральные лицевые боли

К центральным лицевым болям относят болезненную анестезию *(anaesthesia dolorosa)* и центральную боль после инсульта.

Болезненная анестезия лица проявляется жгучими, перманентными болями, гиперпатией в зоне иннервации тройничного нерва, возникающими обычно после нервэкзереза периферических ветвей V пары ЧН или термокоагуляции полулунного узла.

Центральная лицевая боль после инсульта чаще всего сочетается с гемидизестезией на противоположной стороне тела.

3.10.12. Глоссалгия

Частота заболевания в популяции составляет 0,72,6%, причем в 85% случаев оно развивается у женщин в менопаузе. Нередко сочетается с патологией ЖКТ. Неприятные ощущения могут ограничиваться только передними $^2/_3$ языка или распространяться на передние отделы твердого нёба, слизистую оболочку нижней губы. Характерны симптомы «зеркала» (ежедневное рассматривание языка в зеркало для обнаружения каких-либо изменений), «пищевой доминанты» (боли уменьшаются или прекращаются во время еды), нарушение слюноотделения (обычно ксеростомия), изменения вкуса (горечь или металлический привкус), психологические проблемы (раздражительность, страх, депрессия). Заболевание отличается длительным течением.

3.10.13. Психогенные лицевые боли

Психогенные лицевые боли в практике врача-невролога наблюдают достаточно часто, обычно в рамках депрессивного синдрома или неврозов (истерии).

Галлюциногенные боли сопровождают психические заболевания, такие как шизофрения, маниакально-депрессивный психоз. Отличаются сложностью и труднодоступностью понимания вербальных характеристик и ярко выраженным сенестопатическим компонентом («змеи пожирают мозг», «черви продвигаются по челюсти» и т.п.).
Истерические лицевые боли обычно симметричные, часто сочетаются с головными болями, их интенсивность варьирует в течение дня. Пациенты характеризуют их как «ужасные, нестерпимые», но при этом они мало отражаются на повседневной активности.

Лицевые боли при депрессиях чаще двусторонние, обычно сочетаются с головными болями, часто отмечаются сенсопатии, выражаемые простыми вербальными характеристиками. Сочетаются с основными симптомами депрессии (двигательная заторможенность, брадифрения, мимические маркеры депрессии, такие как опущенные углы рта, складка Вергаута и др.).

3.10.14. Атипичные лицевые боли

Боли, не укладывающиеся в описание невроген-ных, вегетативных, скелетно-мышечных прозопал-гий, относят к атипичным лицевым болям. Как правило, их атипичность связана с одновременным присутствием признаков, характерных для нескольких видов болевых синдромов, однако при этом обычно доминирует психопатологический компонент.

К одному из вариантов атипичной лицевой боли относят персистирующую идиопатическую лицевую боль. Боль может быть спровоцирована хирургическим вмешательством на лице, травмой лица, зубов или десен, однако ее постоянство не удается объяснить ни одной локальной причиной. Боли не соответствуют диагностическим критериям ни одной из описанных форм краниальных невралгий и

не связаны с какой-либо другой патологией. Вначале боли возникают в ограниченной области на одной половине лица, например в области носогубной складки или одной стороны подбородка. В части случаев пациенты вообще не могут точно локализовать свои ощущения. В зоне боли каких-либо расстройств чувствительности или других органических нарушений не выявляют. Дополнительные методы исследования не обнаруживают какой-либо клинически значимой патологии.
Другая форма атипичной лицевой боли - атипичная одонталгия. Этот термин используют для обозначения продолжительной боли в зубах или ложе после удаления зуба при отсутствии какой-либо объективной патологии. Данный синдром близок к так называемой «дентальной плексалгии». Среди больных преобладают женщины климактерического возраста (9:1). Типичны постоянные боли жгучего характера в области зубов и десен, часто с реперкуссией на противоположную сторону. Объективные признаки стоматологических или неврологических расстройств обычно отсутствуют, хотя у некоторых пациентов синдром развивается после стоматологических манипуляций (одномоментное удаление нескольких зубов или выхождение пломбировочного материала за верхушку зуба). В части случаев наблюдают уменьшение болей во время приема пищи и усиление - под влиянием эмоций, неблагоприятных метеорологических факторов и переохлаждения.

При поражении верхнего зубного сплетения боли могут иррадиировать по ходу второй ветви тройничного нерва и сопровождаться вегетативными симптомами, возникающими, вероятно, в результате связей сплетения с вегетативными ганглиями (крылонёбным и верхним шейным симпатическим узлом). Как правило, болезненности в точках выхода ветвей тройничного нерва и выраженных нарушений чувствительности в зонах иннервации его второй и третьей ветвей нет.

Двусторонняя дентальная плексалгия развивается почти исключительно у женщин в возрасте после 40 лет, отличается длительным течением. Жгучие боли обычно появляются на одной стороне, но вскоре возникают и на противоположной. Почти у всех больных боли с обеих сторон появляются в течение 1 года. Возможно и одновременное развитие двусторонних болей. Как и при односторонних дентальных плексал-гиях, верхнее зубное сплетение поражается в 2 раза чаще, чем нижнее.
К возможным этиологическим факторам двусторонних дентальных плексалгий относят сложные удаления зубов мудрости, премоляров и моляров, проводниковую анестезию, остеомиелит лунок, оперативные вмешательства на челюстях, попадание пломбировочного материала в нижнечелюстной канал через корневые каналы зубов, удаление большого количества зубов в течение короткого промежутка времени во время подготовки полости рта к протезированию, инфекции, интоксикации, психическую травму и др.

3.10.15. Общие принципы лечения

3.10.15.1. НЕВРАЛГИЯ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

Основной препарат для лечения невралгии тройничного нерва - карбамазепин. Механизм противоболевого действия препарата связывают с его ингибирующим влиянием на потенциал-зависимые натриевые каналы, в значительном количестве появляющиеся на демиели-низированных участках корешка тройничного нерва, подвергшегося компрессии. При этом ограничивается распространение высокочастотных разрядов болевых импульсов по корешку, угнетается передача этих сигналов в ядро спинального тракта тройничного нерва. Кроме того, существуют данные о тормозящем влиянии препарата на глутаматергическую систему гиппокампа. Карбамазепин высокоэффективен при невралгии тройничного нерва, но не лишен недостатков, к которым относят частое развитие побочных эффектов (сонливости, головокружения, атаксии, диплопии, изменения со стороны крови и др.). На основе карбамазепина был синтезирован окскарбазепин, существенно реже вызывающий побочные эффекты.

Во время обострения невралгии тройничного нерва также используют антидепрессанты (обычно ами-триптилин), обладающие в умеренных дозах противоболевым эффектом. При тяжелых обострениях наряду с карбамазепином применяют препараты, близкие по строению к ГАМК (натрия оксибутират), учитывая их центральное тормозное действие. При невралгическом статусе, помимо базисных препаратов, в качестве симптоматического средства используют диазепам, а также сосудистые препараты (пентоксифиллин, никотиновую кислоту и др.).
При отсутствии эффекта от лекарственной терапии оправдано хирургическое лечение. Наиболее распространенные нейрохирургические методы в настоящее время - микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва, ретрогассеральная терморизо-томия, нервэкзерез. Блокады этанолом периферических ветвей тройничного нерва в настоящее время не используют из-за высокой частоты невропатических осложнений.

3.10.15.2. НАЗОЦИЛИАРНАЯ И СУПРАОРБИТАЛЬНАЯ НЕВРАЛГИЯ

Боли при назоцилиарной и супраорбитальной невралгиях обычно купируют блокадами или аппликациями с местными анестетиками либо пересечением соответствующего нерва.

3.10.15.3. НЕВРАЛГИЯ ЯЗЫКОГЛОТОЧНОГО НЕРВА

Лечение аналогично таковому при невралгии тройничного нерва.

3.10.15.4. ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКАЯ НЕВРАЛГИЯ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

Препараты первой линии включают габапентин, прегабалин, трициклические антидепрессанты (ами-триптилин). Применяют аппликации местных анестетиков (пластырь с лидокаином). Существуют данные о высокой эффективности антагониста глутамата аман-тадина. При недостаточном эффекте применяют препараты второй линии - опиоиды (трамадол), анти-конвульсанты (ламотриджин), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, НПВС (декске-топрофен), местные средства (капсаицин).

3.10.15.5. СИНДРОМ ХАНТА

Применяют блокады с лидокаином, амитриптилин, декскетопрофен, габапентин, периферическую магнитную стимуляцию.

3.10.15.6. МИОФАСЦИАЛЬНЫЙ БОЛЕВОЙ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ЛИЦА

Применяют инъекционное введение в область мышечных триггеров анестетиков (лидокаина), антидепрессанты (обычно амитриптилин), миорелаксан-ты (толперизон, тизанидин, баклофен). В последние годы в литературе появились данные о благоприятных результатах при введении в мышечные триггер-ные участки ботулотоксина. Кроме того, применяют мануальную терапию (постизометрическую релаксацию).

3.10.15.7. ЦЕРВИКОПРОЗОКРАНИАЛГИИ

Применяют блокады с местными анестетиками, миорелаксанты, антидепрессанты, физиотерапию, НПВС.

3.10.15.8. ПСИХОГЕННЫЕ ПРОЗОКРАНИАЛГИИ

Лечение психогенных болевых синдромов может быть эффективно при условии модификации «болевой матрицы», что возможно при назначении психотропных препаратов, воздействии ТМС.

Глава 4. Головокружение

В.А. Парфенов, М.В. Замерград, П.Р. Камчатное

Головокружение - ощущение мнимого вращения или движения окружающих предметов либо самого пациента в любой плоскости. На практике термин «головокружение» нередко трактуется значительно шире и подразумевает также ощущения неустойчивости и пространственной дезориентации, которые принято называть «несистемным головокружением».

4.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Головокружение - один из наиболее частых поводов обращения за медицинской помощью. В условиях амбулаторного приема жалобы на головокружение предъявляют 5-10% пациентов врачей общей практики и 10-20% пациентов неврологов. Частота жалоб на головокружение увеличивается с возрастом и достигает 30% и более у лиц старше 65 лет.

4.2. КЛАССИФИКАЦИЯ

Различают патологическое и физиологическое головокружение. Первое обусловлено повреждением вестибулярной системы и ее связей с другими отделами ЦНС, второе возникает у здорового человека в ситуациях, сопровождающихся рассогласованием сенсорной информации, критически важной для ориентации в пространстве, например в случае резкой смены скорости или направления движения (укачивание), при длительном вращении, наблюдении за движущимися предметами, пребывании в состоянии невесомости и др.

Патологическое головокружение может быть центральным и периферическим. Центральное головокружение обусловлено повреждением вестибулярных ядер ствола мозга и их связей с мозжечком, глазодвигательными ядрами и корой больших полушарий. Периферическое головокружение возникает при повреждениях лабиринта внутреннего уха и вестибулярного нерва. Различают 4 основных типа головокружения: системное (истинное, вестибулярное) головокружение, ощущение дурноты и приближающейся потери сознания (предобморочное состояние, липотимия), нарушение равновесия и походки (неустойчивость) и психогенное головокружение. Системное головокружение - это ощущение мнимого вращения или движения (вращения, кружения, падения или раскачивания) окружающих предметов или самого пациента в пространстве. Вестибулярное головокружение обычно сопровождается тошнотой, рвотой, нарушением равновесия и нистагмом; оно часто усиливается (или появляется) при изменении положения головы, быстром движении головой.

4.3. АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

В основе обследования пациента с головокружением лежит тщательный анализ жалоб больного, анамнеза заболевания и результатов клинического исследования. Собирая анамнез, важно выяснить, что пациент подразумевает под головокружением, какова его продолжительность, рецидивирует оно либо возникло впервые, имеются ли сопутствующие симптомы, что провоцирует, усиливает или, напротив, ослабляет головокружение. Необходимо установить, не связано ли головокружение с приемом лекарственных средств или токсичных веществ.

Многие обстоятельства, выявляемые при сборе анамнеза, могут существенно облегчить диагностику. Так, переменой положения головы провоцируется приступ доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения

(ДППГ), реже - центрального позиционного головокружения, например при объемных образованиях в области задней черепной ямки и краниовертебраль-ных аномалиях. Однако быстрое прекращение головокружения в покое характерно только для ДППГ.

Сочетание головокружения со снижением слуха почти всегда указывает на поражение внутреннего уха или преддверно-улиткового нерва (крайне редко причиной острого вестибулярного головокружения и нейросенсорной тугоухости бывает инсульт в бассейне передней нижней мозжечковой артерии или артерии лабиринта). Приступы вестибулярного головокружения, сопровождающиеся прогрессирующим снижением слуха, главным образом на низкие частоты, и шумом в ухе, свидетельствуют о болезни Меньера. Сочетание головокружения с головной болью, свето-и звукобоязнью, тошнотой и рвотой характерно для мигрени.

При неврологическом обследовании особое внимание следует уделить нистагму. Вначале проверяют наличие нистагма при взгляде перед собой (спонтанный нистагм), затем - при взгляде в стороны, при отведении глазных яблок на 30° от среднего положения (установочный нистагм). Головокружение при периферических вестибулярных расстройствах сопровождается горизонтальным и/или горизонтально-ротаторным нистагмом, не меняющим направления при взгляде в разные стороны. Горизонтальный нистагм может возникать и при поражении ствола мозга или мозжечка. Вертикальный нистагм всегда указывает на поражение ствола мозга или мозжечка и не встречается при периферических вестибулопа-тиях. Нистагм при взгляде вниз («нистагм, бьющий вниз») особенно характерен для краниовертебраль-ных аномалий (аномалии Киари). Он также возможен при стволовом и мозжечковом инсульте, отравлениях литием или противоэпилептическими препаратами, рассеянном склерозе и паранеопластическом поражении ЦНС. Нистагм при взгляде вверх («нистагм, бьющий вверх») обусловлен поражением ствола мозга вследствие инсульта, опухоли или РС.

Диагностическая ценность исследования нистагма значительно повышается при использовании очков Френзеля (рис. 4.1, см. цв. вклейку). Нистагм, появляющийся в очках Френзеля и отсутствующий без них, характерен для периферической вестибулопатии, поскольку фиксация взора подавляет именно периферический, а не центральный нистагм.

Помимо общепринятых при неврологическом обследовании проб (проба Ромберга, координатор-ные пробы в конечностях и др.), используются некоторые специальные пробы, составляющие**нейрове-стибулярное обследование.**

При **пробе Хальмаги** (исследование горизонтального вестибулоокулярного рефлекса) обследуемому предлагают зафиксировать взор на переносице врача и быстро поворачивают голову поочередно в одну и другую сторону примерно на 15° от средней линии. В норме благодаря компенсаторному движению глазных яблок в противоположном направлении, взор остается фиксированным на переносице и глазные яблоки не поворачиваются вслед за головой. При утрате функции одного из лабиринтов поворот головы в сторону пораженного уха не может быть компенсирован одномоментным быстрым переводом глаз в противоположном направлении. В результате глаза возвращаются в исходное положение с опозданием - уже после поворота головы возникает коррекционная саккада, позволяющая вернуть взор в исходное положение. Положительная проба Хальмаги указывает на повреждение периферического вестибулярного аппарата.

При **пробе с встряхиванием головы** (англ. head-shaking) голову обследуемого, сидящего напротив врача, энергично поворачивают из стороны в сторону (вокруг вертикальной оси) со скоростью 2 Гц в течение 20 с. При этом угол отклонения головы от прямого положения должен составлять примерно 30° в каждую сторону. Затем движения резко останавливают и исследуют нистагм при помощи очков Френзеля. При одностороннем повреждении периферических отделов вестибулярного анализатора появится горизонтальный нистагм, направленный в большинстве случаев в здоровую сторону. При центральных повреждениях после встряхивания головы в горизонтальной плоскости может появиться вертикальный нистагм.
При гипервентиляционной пробе обследуемому предлагают глубоко и часто дышать в течение 30 с (или сделать 30 глубоких и частых вдохов). После чего исследуют нистагм в очках Френзеля или при помощи видеонистагмографии. В норме нистагм отсутствует. При одностороннем периферическом повреждении вестибулярного анализатора появляется нистагм, направленный в сторону поражения. Во время пробы обращают внимание на субъективные ощущения больного, поскольку форсированное дыхание может вызвать головокружение вследствие развития гипервентиляционного синдрома, характерного для тревожных расстройств (в таких случаях головокружение не будет сопровождаться нистагмом). Таким образом, провокационная проба с гипервентиляцией может иметь не только диагностическое, но и большое

психотерапевтическое значение, так как больному легко объяснить происхождение головокружения.

При **пробе Унтербергера** обследуемому предлагают сделать 30-50 шагов на месте с закрытыми глазами и вытянутыми вперед руками. При односторонней периферической вестибулярной дисфункции больной постепенно поворачивается в сторону пораженного лабиринта. Проба считается положительной при значительном повороте в сторону (не менее 45°). При головокружении, вызванном повреждением центральных вестибулярных структур, проба Унтербергера обычно невыполнима из-за более выраженной неустойчивости.

Пробу Дикса-Холлпайка целесообразно проводить всем пациентам с головокружением. При выполнении пробы больного, сидящего на кушетке с головой, повернутой на 45° в сторону, быстро укладывают на спину так, чтобы голова оказалась слегка запрокинутой над краем кушетки (рис. 4.2). Если при этом после короткого (несколько секунд) латентного периода развивается вестибулярное головокружение, сопровождающееся вертикально-торсионным нистагмом (при котором вертикальный компонент будет направлен вверх) и продолжающееся 20-40 с, то пробу считают положительной. Возвращение в исходное положение (сидя на кушетке) приводит к повторному возникновению головокружения и нистагма, которые, как правило, менее выражены, чем при переходе в горизонтальное положение. Проба выявляет самую частую разновидность ДППГ, связанную с поражением заднего полукружного канала, и одновременно самую редкую, обусловленную повреждением переднего полукружного канала (в этом случае вертикальный компонент позиционного нистагма будет направлен вниз).

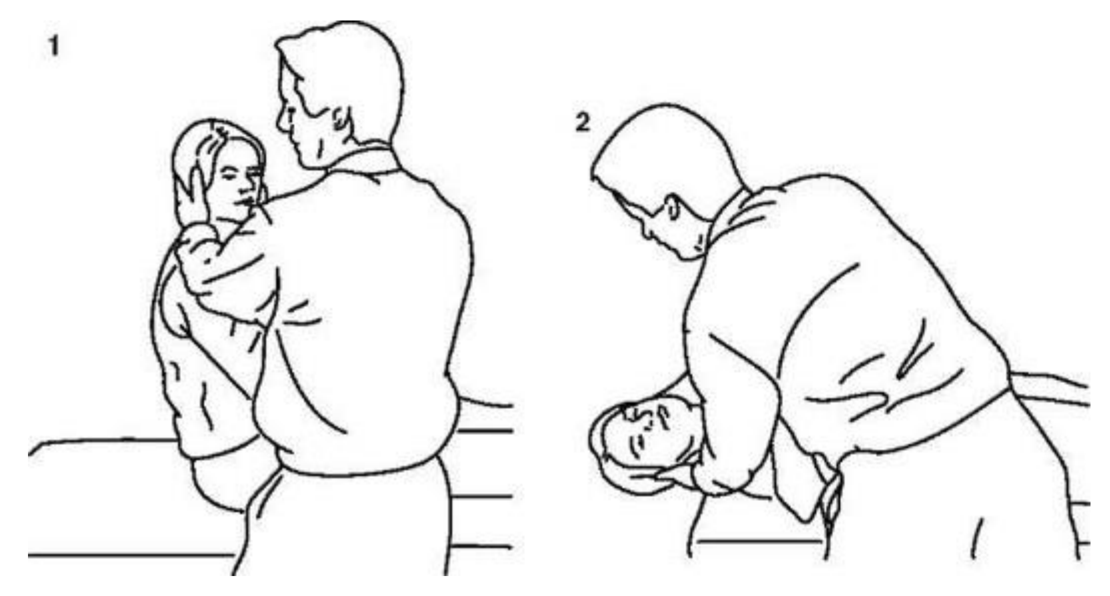


Рис. 4.2. Проба Дикса-Холлпайка

Проба МакКлюра-Пагнини позволяет выявить ДППГ, вызванное поражением горизонтального полукружного канала. При этом голову больного, лежащего на спине,

поворачивают поочередно в одну и другую сторону (рис. 4.3). Проба считается положительной, если при повороте головы в ту или иную сторону возникают головокружение и горизонтальный нистагм.

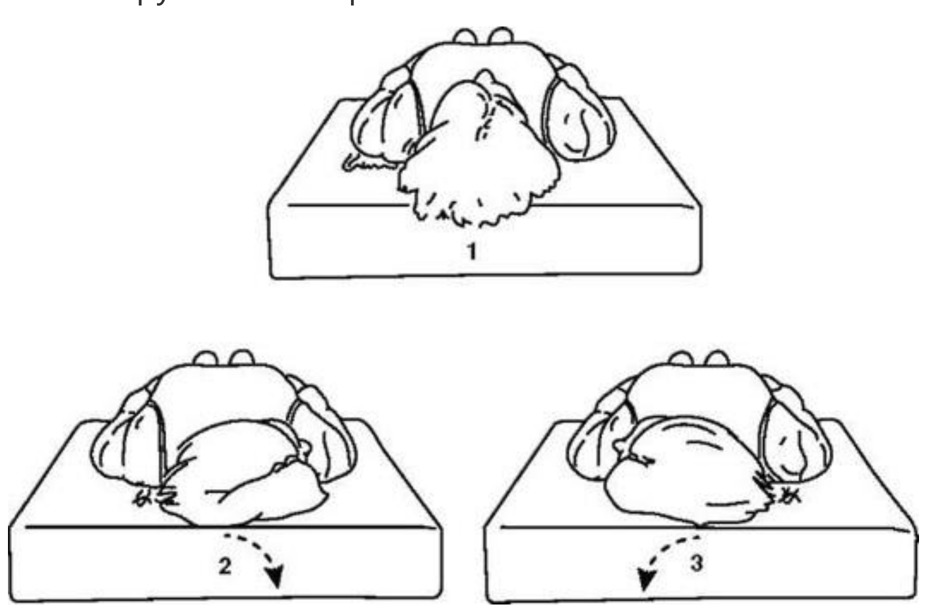


Рис. 4.3. Проба МакКлюра-Пагнини

Ортостатическая проба предназначена для диагностики ортостатической гипотензии. При этой пробе АД измеряется спустя 5 мин после пребывания обследуемого в горизонтальном положении, а затем сразу и на протяжении нескольких минут после вставания. Падение систолического АД на 20 мм рт.ст. и более при вставании свидетельствует об ортостатиче-ской гипотензии.

При исследовании зрительных саккад обследуемому предлагают переводить взгляд с одного предмета на другой в горизонтальной и вертикальной плоскости. Предметы располагают перед лицом больного примерно на расстоянии 40 см друг от друга. Отмечают точность, скорость и содружественность саккад. В норме глаза переводятся одним быстрым скачком, который может дополняться одной небольшой коррекционной саккадой. Замедление или неточность саккад особенно характерны для повреждения червя мозжечка.

При исследовании плавных следящих движений глаз больному предлагают следить за перемещениями неврологического молоточка в горизонтальной и вертикальной плоскости. Нарушение плавности движения глаз может свидетельствовать о повреждении базальных ганглиев или мозжечка.

Консультация оториноларинголога у пациента с жалобой на головокружение включает осмотр наружного слухового прохода (выявление серных пробок, следов недавней травмы, острых или хронических инфекций), барабанной перепонки, изучение костной и воздушной проводимости (тесты Вебера и Ринне), проведение инструментального исследования.

4.4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

4.4.1. Диагностический алгоритм

Диагностический алгоритм при головокружении можно представить следующим образом.

• Установление факта наличия головокружения.

• Установление типа головокружения.

• Выяснение причин возникновения головокружения.

• Выявление неврологической или другой причины головокружения.

• В зависимости от выявленных симптомов у части пациентов - инструментальные исследования.

В настоящее время многим пациентам, страдающим периферическим вестибулярным или психогенным головокружением, ошибочно ставится диагноз цереброваскулярного заболевания, вертебрально-базилярной недостаточности, синдрома «позвоночной артерии», шейного остеохондроза и др. При этом не диагностируются имеющиеся заболевания и не проводится их эффективное лечение.

4.4.2. Инструментальные исследования

Инструментальные исследования при головокружении необходимы далеко не всегда: в 60-70% случаев диагноз можно поставить на основании расспроса с анализом жалоб и анамнеза заболевания, а также соматического, неврологического и нейровестибуляр-ного обследований.

Методы нейровизуализации – КТ и МРТ - всегда необходимы при выявлении признаков центрального головокружения. С их помощью можно диагностировать церебральный инфаркт, кровоизлияние в головной мозг, РС, аномалии краниовертебрального перехода, опухоли ствола головного мозга, мостомозжечкового угла и многие другие заболевания, проявляющиеся головокружением. Однако современные системы КТ и МРТ высокого разрешения создают изображение не только головного мозга, но и пирамиды височной кости и образований периферической вестибулярной системы, что позволяет выявить расположенные во внутреннем слуховом канале шванномы, а также холестеатому. При МРТ можно обнаружить нейроваскулярную компрессию преддверно-улиткового нерва - причину вестибулярной пароксизмии (редкого заболевания, проявляющегося пароксизмальным головокружением).

Кардиологические исследования - консультация кардиолога, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография и другие исследования показаны при подозрении на кардиогенный генез головокружения.

Рентгенография шейного отдела позвоночника при обследовании пациента с головокружением малоинформативна, и ее не следует использовать при отсутствии явных показаний, например развития головокружения после травмы шеи. У большинства больных среднего и пожилого возраста при рентгенографии выявляются дегенеративно-дистрофические изменения (спондилез, остеохондроз), которые в большинстве случаев не связаны с развитием головокружения.

Электронистагмография позволяет количественно оценить движения глазных яблок и тем самым диагностировать различные формы нистагма в покое и при нагрузочных пробах (например, калорической и вращательной). При этом исследовании вблизи каждого глаза размещают по два электрода в вертикальной и горизонтальной плоскостях, чтобы регистрировать движения глазных яблок соответственно в вертикальном и горизонтальном направлениях.
Видеоокулография (рис. 4.4, см. цв. вклейку) в настоящее время используется чаще, чем электрони-стагмография. Движения глазных яблок регистрируются при помощи инфракрасных видеокамер, встроенных в специальные очки. Результаты видеозаписи обрабатываются и анализируются компьютером, что позволяет получить полное представление о движении глазных яблок и нистагме. Метод существенно повышает чувствительность исследования нистагма, а также позиционных проб и других приемов нейрове-стибулярного исследования.

Калорическая проба заключается в попеременном воздействии на периферический отдел вестибулярного анализатора разных температур при помощи орошения каждого наружного слухового прохода холодной (30°) и горячей (44°) водой или воздухом. Холодовое воздействие угнетает вестибулярный аппарат, горячее, напротив, стимулирует. В норме орошение холодной водой вызывает контралатеральный калорический нистагм, а орошение горячей водой - ипсилатеральный. Отсутствие или ослабление калорического нистагма при калорической стимуляции одного уха характерно для заболеваний периферического вестибулярного аппарата.

Вращательный тест (проба Барани) относительно редко используется в последние годы, потому что уступает по информативности калорическому тесту и хуже переносится обследуемым. Цель исследования - оценить вестибулоокулярный рефлекс при медленном (0,1-0,32 Гц) и быстром (1-4 Гц) вращении больного. Вращательный тест позволяет оценить степень вестибулярной компенсации и сохранность вестибулярных функций при заболеваниях периферического вестибулярного анализатора.

Компьютерная динамическая постурография

исследует баланс стоящего обследуемого посредством регистрации положения, отклонений и других характеристик проекции общего центра тяжести на плоскость опоры. Система для динамической постурографии состоит из платформы и кабины,

предназначенных для оценки как двигательного, так и сенсорного компонентов баланса. Она часто используется в качестве системы для реабилитации, основанной на методе БОС.

Электрокохлеография - метод исследования вызванного потенциала улитки - применяется для диагностики болезни Меньера и перилимфатической фистулы. Электрокохлеография обеспечивает регистрацию электрической активности улитки и слухового нерва, возникающей в интервале 1-10 мс после предъявления звукового стимула. Она включает пре-синаптическую рецепторную активность, к которой относятся микрофонный потенциал и суммационный потенциал (СП), а также постсинаптическую активность, представленную потенциалом действия слухового нерва (ПД), генерируемым периферической частью слухового нерва. В клинической практике основное значение имеет оценка амплитуды СП и ПД, а также соотношение амплитуд СП/ПД. Увеличение соотношения СП/ПД более 0,35 (по некоторым данным - более 0,5) свидетельствует об эндолимфа-тическом гидропсе - патофизиологической основе болезни Меньера.

Тональная пороговая аудиометрия - определение слуховой чувствительности к звукам разной частоты. Нормальным считается восприятие звуков до 25 дБ. В зависимости от степени снижения слуха различают легкую тугоухость (порог слуха повышен до 40 дБ), умеренную - до 55 дБ, тяжелую - до 90 дБ. Для дифференциальной диагностики нейро-сенсорной и кондуктивной тугоухости сравнивают слуховой порог при воздушном и костном проведении звука. Кондуктивная тугоухость подразумевает нормальную костную звуковую проводимость при нарушенной воздушной проводимости. Причиной кондуктивной тугоухости может быть повреждение наружного или среднего уха (серная пробка, отосклероз). Нейросенсорная тугоухость характеризуется одновременным нарушением костной и воздушной проводимости. Причиной нейросенсорной тугоухости может быть повреждение улитки или преддверно-улиткового нерва.

Дуплексное УЗ-сканирование брахиоцефаль-ных артерий играет важную роль в диагностике ЦВЗ, но, как правило, не помогает установить причину головокружения.

4.5. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение головокружения основывается на терапии основного заболевания.

Симптоматическая терапия при головокружении, тошноте и рвоте подразумевает применение препаратов (вертиголитиков), угнетающих активность вестибулярных рецепторов и проводящих восходящих систем. В период приступа применяют дименгидринат 50-100 мг 2-3 раза в сутки, прометазин 25 мг 2-3 раза в сутки внутрь или внутримышечно, дифенгидра-мин 25-50 мг внутрь 3-4 раза в сутки или 10-50 мг внутримышечно и меклозин 25-100 мг/сут внутрь. Вертиголитики замедляют вестибулярную компенсацию, так что длительность их назначения ограничивается 2-3 днями.

Вестибулярная компенсация, напротив, ускоряется при выполнении вестибулярной гимнастики - комплекса упражнений, направленных на адаптацию к повреждению периферических или центральных отделов вестибулярной системы. Цель вестибулярной гимнастики: тренировка устойчивости и равновесия, предотвращение падений, уменьшение субъективных ощущений головокружения, восстановление координации движений, а также снижение тревоги, обусловленной заболеванием вестибулярной системы.

Вестибулярную гимнастику начинают сразу вслед за купированием острого головокружения. Чем раньше начата вестибулярная гимнастика, тем быстрее процесс восстановления. Предлагают различные комплексы упражнений, которые подбирают с учетом имеющихся нарушений: слежение глазами, повороты головы при фиксированном взоре, ходьба с поворотами головы, раскачивание в голеностопных суставах в положении стоя. Эффективность вестибулярной гимнастики можно повысить с помощью применения различных тренажеров, работающих по принципу БОС, например постурографической платформы. Вестибулярную компенсацию может ускорить назначение бетагистина по 48 мг в сутки, препаратов гинкго двулопастного листьев экстракт по 120-240 мг в сутки.

4.6. ОТДЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ГОЛОВОКРУЖЕНИЕМ

4.6.1. Периферическое головокружение

4.6.1.1. ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЕ ПОЗИЦИОННОЕ ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ (H81.1)

ДППГ представляет наиболее частую причину периферического вестибулярного головокружения, его распространенность в общей популяции достигает 1,5-2,0% и увеличивается с возрастом. Вероятность развития заболевания в течение жизни составляет около 10%.

В большинстве (70-80%) случаев причину ДППГ установить не удается. Иногда это заболевание бывает обусловлено ЧМТ (посттравматическое ДППГ) или возникает после лабиринтита либо вестибулярного нейронита.

Причиной ДППГ считают появление отолитовых частиц в полукружных каналах лабиринта внутреннего уха или отолитовых отложений на купуле ампуляр-ного рецептора. При перемещении головы, например, при перевороте в постели утром, отолитовые фрагменты смещаются в плоскости пораженного канала, воздействуя на ампулярный рецептор и тем самым вызывая головокружение и нистагм. Головокружение и нистагм при ДППГ возникают лишь при движениях головы и прекращаются в покое.

Наиболее часто (60-90%) поражается задний полукружный канал, реже - горизонтальный, еще реже - передний; иногда встречается сочетанная патология нескольких полукружных каналов.

ДППГ проявляется внезапным приступом вестибулярного головокружения при изменении положения головы. Головокружение часто возникает утром после сна или ночью в момент переворота в кровати, оно характеризуется большой интенсивностью, продолжается не более 1 мин. Головокружение может сопровождаться тошнотой и рвотой, повышением или понижением АД, потливостью и другими вегетативными реакциями.

Приступы ДППГ часто возникают при запрокидывании головы назад («симптом книжной полки») или ее наклоне вниз. Многие пациенты, определив провоцирующие головокружения факторы, стараются избегать «опасных» движений, способных вызвать головокружение (например, не запрокидывают голову, не лежат на спине), медленно наклоняют или поворачивают голову.

ДППГ не сопровождается нарушениями слуха, ощущением звона или шума в ушах, очаговыми неврологическими расстройствами. Многие пациенты с ДППГ отмечают неустойчивость при ходьбе, которая может оставаться даже после полного

прекращения приступов, у многих развивается страх повторения головокружения или внезапного падения. У части пациентов с ДППГ возникают тревожные и депрессивные расстройства, поэтому головокружение начинает приобретать комбинированный характер, а после регресса ДППГ становится психогенным, чему часто способствуют ошибочно установленные диагнозы цереброваскулярного заболевания.

Продолжительность заболевания колеблется от нескольких минут до нескольких лет, его средняя продолжительность составляет около 2 нед. Более чем у половины пациентов заболевание имеет рецидивирующий характер.

Диагноз ДППГ основывается на анамнезе, клинической картине приступов и подтверждается проведением позиционных тестов (пробы Дикса-Холлпайка, МакКлюра-Пагнини).

Дифференциальный диагноз прежде всего проводится с центральным позиционным головокружением. Отсутствие латентного периода головокружения при проведении позиционных проб, нетипичное направление позиционного нистагма, незатухающий его характер, сочетание головокружения с другими очаговыми неврологическими симптомами - признаки возможного повреждения ЦНС. В таких случаях необходимо проведение МРТ.

Основу лечения ДППГ составляют специальные позиционные маневры и упражнения.

При самой частой разновидности ДППГ, вызванной патологией заднего полукружного канала, обычно применяют маневр Эпли (рис. 4.5, см. цв. вклейку).

Исходное положение пациента - сидя на кушетке с поворотом головы в сторону пораженного лабиринта. Затем врач укладывает пациента на спину с запрокинутой на 45° назад головой. В этом положении пациент остается 20-30 с. Далее врач поворачивает голову пациента на 90° в противоположную сторону. В этом положении пациент также остается 20-30 с. После этого пациент укладывается на бок, так что его голова, совершая поворот еще на 90°, оказывается обращенной здоровым ухом вниз. В этом положении пациент остается следующие 20-30 с, после чего возвращается в положение сидя. В период сеанса обычно проводится 2-4 маневра, что часто достаточно для полного купирования ДППГ.
При маневре Лемперта (проводится при ДППГ вследствие поражения горизонтального полукружного канала) больной лежит на спине, повернув голову в сторону пораженного канала; врач последовательно (с шагом в 90°) поворачивает его голову вдоль продольной оси на 270° в сторону здорового уха. Пациент при этом сначала ложится на бок, затем на живот, на противоположный бок и, наконец, возвращается в сидячее положение. Во время выполнения маневра в каждом последующем положении больной должен оставаться 10-30 с.

Для самостоятельного лечения ДППГ разработаны **упражнения Брандта-Дароффа** (рис. 4.6, см. цв. вклейку). Упражнение выполняют из исходного положения сидя на постели. Затем больной ложится на правый или левый бок так, чтобы его лицо оказалось повернутым вверх на 45°, и находится в этом положении 30 с или, если возникает головокружение, пока оно не закончится. Затем пациент на 30 с возвращается в исходное положение (сидя на постели) и в точности повторяет маневр, ложась на противоположный бок. Упражнение повторяют по 5 раз, утром и вечером. Длительность вестибулярной гимнастики определяется индивидуально: упражнения продолжают делать до тех пор, пока не исчезнет головокружение и еще 2-3 дня после его прекращения.

Большое значение имеет разъяснение пациенту доброкачественного характера ДППГ и его благоприятного прогноза. Есть данные о способности витамина D в дозе 50 000 МЕ в неделю снижать частоту обострений при рецидивирующих формах ДППГ, ассоциированных с дефицитом витамина D.

4.6.1.2. БОЛЕЗНЬ МЕНЬЕРА (H81.0)

Болезнь Меньера - вторая по частоте причина периферического головокружения, заболевание чаще дебютирует в возрасте 40-50 лет.

Этиология болезни Меньера неясна, обсуждаются наследственная предрасположенность, аутоиммунное воспаление, нарушение гомеостаза эндолимфы, внешние ототоксические воздействия. В патогенезе болезни Меньера ведущая роль отводится эндо-лимфатическому гидропсу - увеличению объема эндолимфы, заполняющей перепончатый лабиринт внутреннего уха. Приступы головокружения связываются с разрывом мембраны перепончатого лабиринта, перемешиванием различной по электролитному составу эндо- и перилимфы и деполяризацией вестибулярного нерва.
Клиническая картина болезни Меньера складывается из приступов вестибулярного головокружения, прогрессирующей (а на первых порах - флюктуирующей) нейросенсорной тугоухости, ощущения шума и распирания в ухе. В большинстве случаев сначала поражается только одно ухо, однако в дальнейшем у половины больных процесс переходит и на противоположную сторону. Чаще сначала возникают слуховые расстройства, затем к ним присоединяются вестибулярные нарушения или слуховые и вестибулярные нарушения возникают одновременно. Редко вначале возникают приступы головокружения и только с течением времени присоединяются слуховые расстройства. Приступы головокружения продолжаются от нескольких минут до нескольких суток и колеблются по частоте от редких, возникающих раз в год, до нескольких раз в день. Нередко головокружению предшествует ощущение заложенности или тяжести в ухе, усиление шума в ухе; после приступа на протяжении от нескольких часов до нескольких суток может сохраняться неустойчивость.

Возможны спонтанные ремиссии, длительность которых может достигать нескольких лет.

На поздней стадии болезни часто уменьшается частота приступов головокружения, пациентов беспокоит ощущение шаткости и неустойчивости, отмечается выраженная тугоухость. У части больных развиваются так называемые кризы Тумаркина, которые проявляются внезапным падением без головокружения и потери сознания, что обусловлено, по-видимому, повреждением отолитового аппарата.

Болезнь Меньера протекает длительно с периодическими обострениями и ремиссиями. При этом у некоторых больных головокружения выражены умеренно или незначительно, а тугоухость прогрессирует медленно, у других - обострения характеризуются крайне интенсивным и длительным головокружением, а выраженные расстройства слуха развиваются уже в первые месяцы заболевания.

Диагноз болезни Меньера основывается на характерных клинических проявлениях заболевания и подтверждается аудиометрией, а также деги-дратациоными пробами и электрокохлеографией, которые косвенно подтверждают наличие эндолим-фатического гидропса. При аудиометрии характерно снижение слуха на низкие частоты и улучшение слуха через 1-48 ч после введения глицерола или другого осмотического диуретика. В последние годы появились экспериментальные данные о диагностике эндолимфатического гидропса при помощи МРТ с высокой степенью разрешения с контрастным усилением.

Дифференциальный диагноз болезни Меньера проводится с другими заболеваниями периферического отдела вестибулярного анализатора. Первый приступ болезни Меньера, если он проявляется только головокружением, часто неотличим от вестибулярного нейронита. Для исключения возможных неврологических заболеваний используют МРТ.

Лечение болезни Меньера направлено на купирование приступов головокружения и их профилактику. В период приступа применяют вертиголитики и противорвотные средства.

Для профилактики рецидивов рекомендуют бессолевую диету (ограничение соли до 1-1,5 г в сутки) и длительный прием бетагистина в дозе 48 мг/сут. При недостаточной эффективности такого лечения добавляют диуретики (ацетазоламид 250 мг/сут или гидрохлортиазид в сочетании с триамтереном). В последние годы получены данные об эффективности больших доз бетагистина (480 мг в сутки) при отсутствии эффекта от обычных доз.

При неэффективности консервативного лечения, большой частоте приступов головокружения, а также при появлении кризов Тумаркина прибегают к химической

лабиринтэктомии (транстимпанальному введению гентамицина) или хирургическому лечению (селективная нейрэктомия вестибулярного нерва).

4.6.1.3. ВЕСТИБУЛЯРНЫЙ НЕЙРОНИТ (H81.2)

Вестибулярный нейронит - третья по частоте причина периферического вестибулярного головокружения. Заболевание чаще встречается в возрасте 30-60 лет.

Заболевание связывается с избирательным воспалением вестибулярного нерва вирусного (наиболее вероятно герпетического) или инфекционно-аллер-гического генеза. Обычно поражается верхняя ветвь вестибулярного нерва, иннервирующая горизонтальный и передний полукружные каналы.

Вестибулярный нейронит проявляется внезапным и продолжительным приступом системного головокружения, сопровождающегося тошнотой, рвотой и нарушением равновесия. Заболеванию нередко предшествует респираторная вирусная инфекция.

Длительность головокружения колеблется от нескольких часов до нескольких суток. Головокружение усиливается при движениях головой, но полностью не исчезает и в покое. Спонтанный нистагм сохраняется 3-5 дней, однако в очках Френзеля или при видеоокулографии его можно зарегистрировать еще в течение нескольких недель. Нистагм направлен в сторону здорового уха. Слух не снижается. При неврологическом исследовании пациент неустойчив в пробе Ромберга и при ходьбе (отклоняется в сторону пораженного уха), при этом отсутствуют симптомы поражения ствола или других отделов головного мозга.

После прекращения головокружения больные на протяжении нескольких суток или недель продолжают испытывать неустойчивость. Нередко быстрые движения головой вызывают осциллопсию и легкую непродолжительную неустойчивость в течение длительного времени после перенесенного вестибулярного нейронита.

Вестибулярный нейронит редко (в 2% случаев) рецидивирует, при повторном заболевании поражается «здоровый» вестибулярный нерв.

Диагноз вестибулярного нейронита основывается на клинической картине и может быть подтвержден калорической пробой, выявляющей вестибулярную гипоили арефлексию на стороне поражения. Косвенные признаки вестибулярного нейронита можно выявить при использовании МРТ с высокой разрешающей способностью (3 Т и более) с гадолинием. Дифференциальный диагноз проводят с другими состояниями, проявляющимися длительным вестибулярным головокружением. Инсульт в вертебраль-но-базилярной системе и другие неврологические заболевания исключаются по данным клинического обследования и МРТ. Вестибулярный нейронит часто трудно отличить от первого приступа болезни Меньера, которая более вероятна, если головокружение сопровождается шумом в ушах, ощущением рас-пирания в ухе и снижением слуха.

Лечение в остром периоде направлено на уменьшение головокружения, тошноты и рвоты (дименги-дринат в дозе 50-100 мг каждые 6 ч или метоклопра-мид). При рвоте используют парентеральный путь введения препаратов (метоклопрамид, диазепам). Для ускорения восстановления функции рекомендуют гимнастику, которая стимулирует центральную вестибулярную компенсацию. Возможно раннее (в первые 3 сут) применение метилпреднизолона (в начальной дозе 100 мг с последующим снижением дозы на 20 мг каждые 3 сут), что способствует ускорению восстановления. Для ускорения вестибулярной компенсации в сочетании с вестибулярной гимнастикой можно использовать бетагистин по 48 мг в сутки, препараты гинкго двулопастного листьев экстракт по 120-240 мг в сут в течение 1 мес и более.

4.6.2. Центральное головокружение

4.6.2.1. ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (I60-I69)

Вестибулярное головокружение может возникнуть как симптом ТИА и ишемического инсульта в верте-бробазилярной системе, кровоизлияния в мозжечок и варолиев мост. Головокружение у больных с ТИА или инсультом, в отличие от периферического, в большинстве случаев сочетается с другими неврологическими нарушениями. Редко ТИА или инсульт проявляется только изолированным головокружением, в таких случаях по клиническим данным вначале предполагается периферическая вестибулопатия, например вестибулярный нейронит, однако при МРТ обнаруживается поражение в области ствола и (или) мозжечка.
Риск инсульта повышается в тех случаях, когда изолированное вестибулярное головокружение развивается у пациента с факторами риска ЦВЗ: пожилой или старческий возраст, перенесенные ранее ТИА или инсульт, стойкая и выраженная артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий и др. Во всех случаях вестибулярного головокружения, когда нельзя исключить ТИА или инсульт, необходимо выполнение МРТ. Даже в случае отрицательных результатов МРТ головного мозга при наличии высокого риска развития инсульта необходимы динамическое наблюдение больного и адекватная профилактика инсульта.

Ведение больного с инсультом с головокружением проводится согласно врачебной тактике при ишемическом инсульте или кровоизлиянии в мозг (глава 12). Для уменьшения головокружения, тошноты и рвоты можно использовать дименгидринат и метоклопрамид.

4.6.2.2. МИГРЕНЬ (G43)

Базилярная мигрень встречается редко, и преимущественно у девочек подросткового возраста. Приступ базилярной мигрени начинается со слепоты или выпадения полей зрения, одновременно или вслед за этим развиваются головокружение, атаксия, дизартрия, шум в ушах и парестезии в дистальных отделах

конечностей или вокруг рта. Затем примерно в четверти случаев возникает спутанность сознания. Неврологические нарушения сохраняются 20-30 мин, вслед за ними появляется пульсирующая затылочная ГБ, которая без лечения может продолжаться от нескольких часов до 2-3 сут. Необходима МРТ, которая позволяет исключить другие заболевания (опухоль, аномалию Киари, РС и др.) и тем самым подтвердить диагноз базилярной мигрени.

Для купирования приступа применяют НПВС, для профилактики частых и тяжелых приступов - блокаторы кальциевых каналов (верапамил) и противо-эпилептические средства (фенитоин, ламотриджин, вальпроаты).

Доброкачественное пароксизмальное головокружение у детей отмечается в возрасте от 1 года до 4 лет, иногда позже. Заболевание проявляется короткими (несколько секунд или минут) приступами головокружения или неустойчивости, сопровождающимися иногда тревогой, нистагмом и рвотой. Возможны бледность, обильное потоотделение. Неврологических нарушений вне приступа не выявляется. Приступы могут повторяться на протяжении нескольких месяцев или лет, после их исчезновения развивается мигрень с аурой или без.

На долю **мигрень-ассоциированного головокружения (вестибулярной мигрени)** приходится от 4 до 9% всех причин головокружения.

Вестибулярная мигрень, которая сопровождается приступом ГБ, рассматривается как мигренозная аура, обусловленная распространяющейся корковой депрессией Лео. В тех случаях, когда приступ головокружения не сопровождается головной болью, вестибулярные нарушения могут быть обусловлены асимметричным высвобождением нейропептидов (субстанции Р, ней-рокинина А, кальцитониноподобного пептида), которые стимулируют активность сенсорного эпителия внутреннего уха или вестибулярных ядер ствола мозга.

Заболевание протекает в виде приступов умеренного или выраженного головокружения, которое только в части случаев сопровождается мигренозной головной болью. Головокружение сохраняется от нескольких минут до нескольких часов (редко 1-2 сут) и может сопровождаться рвотой, спонтанным нистагмом, свето- и звукобоязнью. При неврологическом обследовании во время приступа выявляются неустойчивость в пробе Ромберга и при ходьбе, нистагм. Частота приступов вестибулярного головокружения существенно колеблется от единичных в течение жизни до частых (ежедневных). Слух при вестибулярной мигрени не снижается. Шума в ушах нет.

Как и другие проявления мигрени, вестибулярная мигрень может быть спровоцирована приемом алкоголя, недосыпанием, стрессом и др. Развитие приступов вестибулярного головокружения существенно снижает качество жизни пациентов с мигренью.

Диагноз вестибулярной мигрени обоснован в тех случаях, когда у больного, имеющего в анамнезе типичные приступы мигрени с аурой или без ауры, возникают приступы головокружения, которые сопровождаются характерной мигренозной головной болью. Диагноз вестибулярной мигрени вероятен в случаях, когда у больного с мигренью возникают приступы системного головокружения, которые нельзя объяснить развитием другого заболевания. Для исключения неврологических заболеваний применяют МРТ.

Лечение вестибулярной мигрени основывается на лечении приступов мигрени и их профилактике (глава 20). Для купирования приступа вестибулярной мигрени используют противомигренозные препараты и вестибулярные супрессанты. Профилактическая терапия показана при возникновении частых (двух и более в месяц) и тяжелых приступов вестибулярной мигрени.

4.6.3. Другие неврологические заболевания

Вестибулярное головокружение возможно при различных неврологических заболеваниях: опухоли головного мозга, РС, ЧМТ, энцефалите, краниоверте-бральных аномалиях, наследственных заболеваниях нервной системы и др. Вестибулярное головокружение при этих заболеваниях в большинстве случаев сочетается с другими симптомами поражения головного мозга, что отличает их от заболеваний периферической вестибулярной системы. В диагностике этих заболеваний большую роль играют МРТ и КТ головного мозга, которые выявляют признаки его очагового поражения.

Лечение головокружения в таких случаях основывается преимущественно на терапии основного заболевания.

4.6.4. Редкие заболевания

4.6.4.1. ПЕРИЛИМФАТИЧЕСКАЯ ФИСТУЛА

Перилимфатическая фистула представляет собой патологическое сообщение между перилимфатиче-ским пространством внутреннего уха и пневматизи-рованными участками среднего уха, что приводит к тому, что колебания давления в среднем ухе непосредственно передаются на внутреннее ухо. Заболевание встречается редко.

Перилимфатическая фистула может образоваться вследствие травмы черепа с переломом височной кости, как осложнение хирургического вмешательства, вследствие разрушения костного лабиринта (хронический средний отит, холестеатома) или баротравмы.

Симптомы возникают сразу (после черепной травмы, баротравмы) или постепенно (при хроническом воспалительном процессе, спонтанной фистуле). Характерны приступы вестибулярного головокружения, шум в ухе, прогрессирующая нейросенсорная тугоухость, неустойчивость, ощущение распирания в ухе.

Диагностировать перилимфатическую фистулу у небольшой части больных удается при помощи транстимпанальной эндоскопии. КТ или МРТ головы часто позволяет выявить фистулу, а также исключить другие заболевания, которые могут проявляться снижением слуха и головокружением.

Консервативное лечение перилимфатической фистулы, вызванной черепной травмой или баротравмой, включает постельный режим от нескольких дней до нескольких недель. Если симптомы заболевания (тугоухость, головокружение) сохраняются или нарастают, показано хирургическое лечение.

4.6.4.2. ВЕСТИБУЛЯРНАЯ ПАРОКСИЗМИЯ

Вестибулярная пароксизмия проявляется приступами вестибулярного головокружения, обусловленными компрессией корешка преддверно-улиткового нерва артерией (передней или задней нижней мозжечковой артерией), веной или сосудистой мальформа-цией. Чаще болеют мужчины. Пики заболеваемости вестибулярной пароксизмией отмечаются в раннем детском возрасте, когда проявляются врожденные пороки развития сосудов задней черепной ямки, и в 50-70 лет, когда нерв сдавливается расширенными и измененными сосудами. Заболевание протекает длительно.
МРТ с контрастным усилением и МР-ангиография позволяют исключить другие заболевания и выявить компрессию корешка преддверно-улиткового нерва церебральным сосудом, характерную для вестибулярной пароксизмии.

При лечении эффективны противоэпилептические средства. Начальная доза карбамазепина - 100 мг 3 раза в сутки, при неэффективности дозу постепенно увеличивают до 400 мг 2 раза в день. При неэффективности или непереносимости карбамазепина назначают другие противоэпилептические средства (фенитоин, вальпроевую кислоту или габапентин). Если консервативная терапия не помогает, применяют микрохирургическую репозицию кровеносного сосуда.

4.6.4.3. ВЕСТИБУЛЯРНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ

Редкая форма эпилепсии, при которой вестибулярное головокружение представляет собой ауру простого или сложного парциального приступа (эпилептический очаг в височной, лобной или теменной доле).

В период приступа возникает неустойчивость с ощущением вращения окружающих предметов, падения или проваливания; головокружение сопровождается поворотом туловища, головы или глаз в противоположную очагу сторону. Приступ продолжается от нескольких секунд до нескольких минут. При вестибулярной эпилепсии обычно возникают и другие проявления эпилептического приступа (чаще всего кратковременная потеря сознания), следующие за головокружением.

Диагноз подтверждает выявление эпилептической активности на ЭЭГ в период приступа головокружения.

При вестибулярной эпилепсии эффективны карбама-зепин (600-1200 мг/сут), фенитоин (250-500 мг/сут) и другие противоэпилептические средства (габапентин, вальпроевая кислота, ламотриджин).

4.6.4.4. ЛАБИРИНТИТ (H83.0)

Инфекционное воспаление внутреннего уха (бактериальное, вирусное, осложнение менингита или среднего отита), развивающееся вследствие прямого инфицирования лабиринта (гнойный лабиринтит) или распространения токсинов и медиаторов воспаления во внутреннее ухо (серозный лабиринтит).
Вирусный лабиринтит проявляется внезапным интенсивным вестибулярным головокружением, тошнотой и часто рвотой и односторонним снижением слуха. При обследовании выявляют спонтанный нистагм, направленный в сторону здорового уха, при калорической пробе - вестибулярную гипоили арефлексию на стороне поражения, при аудиоме-трии - снижение слуха преимущественно на высоких частотах (>2000 Гц). Головокружение продолжается в течение нескольких дней или недель, неустойчивость сохраняется еще в течение нескольких месяцев.

Диагностика лабиринтита основана на клинической картине, а также данных РКТ височной кости, которая в случае бактериального лабиринтита выявляет признаки инфекционного поражения.

При бактериальном лабиринтите сначала назначают антибиотики широкого спектра, при вирусном - только постельный режим, обильное питье и симптоматическую терапию (вертиголитики). В случаях гнойного отита, мастоидита или холестеатомы часто требуется хирургическое лечение.

4.7. НЕСИСТЕМНОЕ ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ

4.7.1. Нарушения равновесия вследствие неврологических заболеваний

Нарушение равновесия развивается при различных неврологических заболеваниях, приводящих к поражению мозжечка, экстрапирамидной или соматосен-сорной систем. Головокружение в этих случаях развивается преимущественно в положении стоя и при ходьбе и исчезает в положении сидя или лежа.

Мозжечковая атаксия может проявляться неустойчивостью при ходьбе и стоянии, интенционным тремором в конечностях, дисдиадохокинезом, дисме-трией, асинергией, скандированной речью, изменением почерка, нистагмом и мышечной гипотонией. Сенситивная атаксия проявляется нарушением равновесия и походки, атаксией в конечностях, снижением суставно-мышечного чувства; ее степень существенно усиливается при закрывании глаз. Лобная атаксия (апраксия ходьбы) проявляется грубым нарушением равновесия при ходьбе и стоянии, обычно сочетается с выраженными когнитивными расстройствами.
Мозжечковая или сенситивная атаксия может быть вызвана РС, опухолью головного или спинного мозга, хронической алкогольной интоксикацией, ПНП, приемом некоторых лекарственных средств (противоэпи-лептических, транквилизаторов, аминогликозидов и др.), наследственными и идиопатическими дегенеративными заболеваниями. Лобная атаксия часто обусловлена дегенеративными заболеваниями головного мозга, опухолью или последствием ЧМТ.

Множественная сенсорная недостаточность - соче-танное нарушение проприоцептивной чувствительности, зрения, повреждение вестибулярного аппарата - частая причина жалобы на головокружение у людей пожилого и старческого возраста.

Лечение нарушений равновесия основывается на терапии основного заболевания.

4.7.2. Двусторонняя вестибулопатия

Двусторонняя вестибулопатия (одновременное поражение обоих лабиринтов) может быть следствием токсического повреждения вестибулярного анализатора (например, при приеме ототоксических препаратов - гентамицина, препаратов платины), перенесенных инфекционных (менингита и др.), системных (саркоидоза и др.), аутоиммунных и наследственных заболеваний.

Одновременное поражение обоих лабиринтов не сопровождается головокружением, а приводит к неустойчивости, исчезающей сидя или лежа. Помимо неустойчивости, характерна и нечеткость зрения при движениях головой и при ходьбе - осциллопсия. Слух во многих случаях остается сохранным.

Диагностика основана на анамнестических данных, результатах нейровестибулярного обследования, результатах калорической пробы и исключении других причин неустойчивости.

Лечение основывается на длительной (месяцы, годы) вестибулярной гимнастике. Для ускорения вестибулярной компенсации можно использовать бетагистин в дозе 48 мг/сут, препараты гинкго двуло-пастного листьев экстракт по 120-240 мг/сут.

4.7.3. Предобморочные состояния

Обморок и предобморочное (липотимическое) состояние представляют соответственно кратковременную потерю сознания или ощущение ее наступления вследствие преходящего значительного снижения мозгового кровотока. Многие пациенты, страдающие обмороками или предобморочными состояниями, описывают свое состояние как головокружение. В течение жизни обмороки и предобморочные состояния возникают почти у трети людей, чаще у женщин.

Выделяют нейрогенные, соматогенные, ортостати-ческие, гипоксические и психогенные обмороки.

Для всех типов обмороков и предобморочных состояний характерно быстрое развитие. Возникает ощущение тошноты, дурноты, пелены перед глазами, слабости, приближающейся потери сознания, что больной часто определяет как головокружение. На этом приступ может закончиться (предобморочное состояние), однако в большинстве случаев возникает потеря сознания. Во время обморока кожные покровы бледные, пульс слабый, АД низкое (систолическое давление - 60 мм рт.ст. и ниже), мышечный тонус низкий, зрачки часто расширены и ослаблена их реакция на свет. Длительность обморока от нескольких секунд до 1-2 мин. После обморока некоторое время сохраняется общая слабость, может быть тошнота.

Нейрогенные обмороки (R55) возникают в результате вегетативных рефлекторных реакций и вызваны резким снижением АД вследствие расширения периферических сосудов (вазомоторный обморок) и (или) брадикардии (вазовагальный обморок). Вазомоторный обморок встречается наиболее часто (до 90% всех обмороков) и часто развивается у молодых людей в период стрессовых ситуаций (вид крови, неожиданное известие, испуг), при интенсивной боли или провоцирующих физических факторах (жара, душное помещение, выраженная усталость, длительное стояние); с возрастом обмороки урежаются или исчезают совсем.
Синокаротидный обморок (синдром гиперчувствительности каротидного синуса) наблюдается преимущественно у мужчин пожилого и старческого возраста и возникает при движении головой и наклонах головы назад, ношении жестких воротничков и тугом завязывании галстука. Кашлевой обморок (беттолепсия) обычно развивается на фоне выраженного кашля при бронхолегочных заболеваниях. Никтурический обморок наблюдается преимущественно у мужчин пожилого возраста

после или (реже) во время мочеиспускания в ночное время. Возможны обмороки при дефекации, которые чаще возникают в пожилом и старческом возрасте на фоне запоров при натужива-нии.

Соматогенные обмороки и предобморочные состояния наиболее часто имеют кардиогенный генез. Кардиогенный обморок может быть вызван снижением мозгового кровотока вследствие резкого уменьшения сердечного выброса, аритмией (желудочковая тахикардия, атриовентрикулярная блокада, синдром слабости синусового узла и др.) или препятствием кровотоку в сердце (миксома предсердия, тампонада сердца, гипертрофическая кардиомиопатия и др.).

Ортостатический обморок обусловлен недостаточностью рефлекторных симпатических механизмов и вследствие этого резким падением АД при переходе в вертикальное положение. Он может возникать при вегетативной периферической недостаточности у больных с ПНП, СД, амилоидозом, алкоголизмом, а также вследствие гиповолемии (кровопотеря, рвота и др.), длительного постельного режима или приема некоторых лекарственных средств (нитратов, гипотензивных и сосудорасширяющих средств и др.).

Психогенные обмороки часто вызваны гипервентиляцией и обычно проявляются длительным (несколько минут) предобморочным состоянием в виде не только дурноты, общей слабости, но и чувства страха, тревоги, нехватки воздуха, парестезий, тетании; нередко наблюдается чередование периодов возврата и потери сознания.
Диагноз вазомоторного обморока основывается на данных анамнеза и требует исключения других типов обмороков, гипогликемии и эпилепсии. При подозрении на кардиогенный обморок показаны консультация кардиолога, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография и др. Ортостатический и сино-каротидный обмороки подтверждаются проведением соответственно ортостатической и синокаротидной пробы.

В неясных случаях для дифференциального диагноза психогенного обморока с эпилепсией проводят электроэнцефалографию, которая обычно не обнаруживает эпилептической активности при обмороке.

Лечение головокружения при предобморочных состояниях основывается на терапии основного заболевания и относится к компетенции невролога, кардиолога, эндокринолога или врача другой специальности.

4.7.4. Психогенное головокружение

Различные психогенные расстройства часто сопровождаются ощущением головокружения.

Психогенное головокружение может развиться после перенесенного вестибулярного заболевания как реакция на стресс, вызванный сильным и необъяснимым для больного

головокружением. Риск такого варианта психогенного головокружения существенно возрастает при ошибочной диагностике «острого нарушения мозгового кровообращения».

С другой стороны, психогенное головокружение может возникнуть и первично как симптом тревожных и депрессивных расстройств.

Психогенное головокружение нередко продолжается непрерывно в течение многих недель, месяцев и даже лет, при этом больные называют головокружением общую слабость, нарушение внимания или тревогу, ощущают головокружение внутри головы. Часто пациенты отмечают ухудшение состояния в метро, магазинах, людных местах. Характерна очевидная диссоциация между жалобами на выраженное головокружение и отсутствием объективных признаков повреждения вестибулярной системы и расстройств равновесия.
В зависимости от лежащего в основе психогенного головокружения заболевания возможны снижение настроения, тревога и бессонница, снижение работоспособности, ограничение повседневной активности и др. При панической атаке головокружение возникает в виде приступов, сочетаясь с чувством страха и тревоги; учащенное дыхание (гипервентиляция) приводит к гипокапнии, алкалозу, сужению мозговых сосудов и уменьшению притока крови к мозгу, что вызывает ощущение дурноты и головокружения.

Термин «фобическое постуральное головокружение» используют для описания тех психогенных расстройств, при которых головокружение становится основной и практически единственной жалобой. Характерно появление несистемного головокружения и ощущения неустойчивости в определенной обстановке, например в метро, при пересечении проезжей части, в потоке людей, идущих навстречу. Фобическое постуральное головокружение встречается у взрослых в любом возрасте, оно протекает длительно и без лечения его проявления могут усугубляться. Часто из-за страха головокружения пациенты избегают людных мест, перестают ездить в метро, ходить в магазины, а затем и вовсе не выходят из дома без сопровождения. Хроническому течению заболевания во многом способствуют несвоевременная диагностика и неэффективное лечение.

При психогенном головокружении не обнаруживается изменений при неврологическом обследовании, а также при КТ и МРТ, других обследованиях, что позволяет исключить органическую природу головокружения. После исключения органической природы головокружения необходима консультация психиатра для подтверждения диагноза, установления типа психического расстройства и выработки правильной врачебной тактики.

В лечении вторичного психогенного головокружения, возникшего на фоне перенесенного вестибулярного заболевания, ведущее значение имеет рациональная

психотерапия. Важно объяснить больному причины его заболевания, рассеять страхи и постараться убедить в отсутствии у него «опасного для жизни» заболевания. Эффективны поведенческая психотерапия и вестибулярная гимнастика.

При первичном психогенном головокружении целесообразно наблюдение и лечение у психиатра, психотерапевта. Лекарственная терапия и психотерапия определяются основным психическим расстройством, при фобической постуральной неустойчивости эффективны СИОЗС (пароксетин 10-40 мг/сут, сер-тралин 50-100 мг/сут). Длительность приема препаратов - не менее 6 мес. Эффективна комбинация психотерапии, лекарственной терапии и вестибулярной гимнастики.

Глава 5. Экстрапирамидные синдромы

В.Л. Голубев, О.С. Левин, Е.А. Катунина

5.1. ВВЕДЕНИЕ

Экстрапирамидные синдромы - устаревший термин, но по-прежнему широко используемый в русскоязычной литературе. К экстрапирамидным принято относить синдромы, характеризующиеся избыточными движениями или, напротив, недостаточной двигательной активностью. Первую группу синдромов называют гиперкинетическими расстройствами, вторую - гипокинетическими. Экстрапирамидные синдромы развиваются при органических поражениях ЦНС, которые не затрагивают кортикоспинальные (пирамидные) пути. В основе этих синдромов лежит дисфункция подкорковых узлов (базальных ганглиев) и их связей с другими отделами нервной системы.

Термин «гиперкинетические синдромы» не является точным синонимом термина «экстрапирамидные синдромы», так как обладает более широким смысловым содержанием и отражает избыточные движения, которые могут возникать при органическом поражении любых уровней нервной системы (периферический нерв, спинной мозг, ствол головного мозга, подкорковые узлы и мозжечок, кора головного мозга) и даже при отсутствии такого поражения (например, физиологический тремор или физиологический миоклонус, психогенные гиперкинезы). В мировой литературе используют термин «двигательные расстройства» (movement disorders), объединяющий все гипер- и гипокинетические синдромы центрального происхождения, а также атаксию, стереотипии, стартл-синдромы, синдром «чужой руки» и некоторые другие. Ниже рассматриваются гиперкинетические синдромы экстрапирамидного происхождения. Гипокинетические двигательные расстройства описаны в соответствующих разделах руководства.
Основные гиперкинетические синдромы - тремор, хорея, баллизм, дисто-ния, миоклонус, тики. Диагностика этих синдромов осуществляется исключительно клиническим путем.

В распознавании любого гиперкинетического синдрома ключевое значение имеет анализ двигательного рисунка гиперкинеза. Кроме того, каждый из вышеперечисленных гиперкинезов по-своему нарушает сложные двигательные функции, такие как поддержание позы, речь, письмо и ходьба.

Клиническая диагностика любого гиперкинеза начинается с определения характера гиперкинеза, то есть с процесса «узнавания» («распознавания») постоянно меняющегося во времени и пространстве двигательного феномена. Каждый гиперкинез в глазах врача - не что иное как сложно организованный моторный образ, в распознавании которого важны такие его элементы, как двигательный рисунок,

топография (распределение), симметричность/асимметричность, стереотипность или ее отсутствие, скорость и амплитуда движений, связь с произвольными движениями, а также с позой или с определенными действиями.

Синдромальный диагноз - только начало диагностической работы. Следующий ее этап - определение заболевания, вызвавшего развитие гиперкинетического синдрома. Важен учет сопутствующих симптомов, «синдромального окружения», анализ провоцирующих факторов и факторов, устраняющих или уменьшающих выраженность гиперкинеза (сон, алкоголь и др.), а также учет особенностей течения заболевания и клинической картины в целом.

5.2. ТРЕМОР

Тремор - непроизвольные колебания какой-либо части тела, вызванные альтернирующими или синхронными сокращениями реципрокно-иннервируе-мых мышц. Диагностика заболевания, лежащего в основе тремора, часто представляет очень сложную задачу, для решения которой прежде всего необходимо правильное синдромальное описание тремора. В связи со сказанным большое значение придают принципам клинического описания тремора.

Наиболее важный принцип - четкое разграничение трех типов тремора: тремора покоя, постурально-го тремора и интенционного дрожания. Если у одного и того же больного выявляют не только тремор покоя, но и постуральный или интенционный тремор, то все типы дрожания описывают и регистрируют как отдельные самостоятельные виды, обязательно подчеркивая относительную выраженность каждого из них. Например, у больного могут быть грубый тремор покоя, менее выраженный постуральный тремор и еще менее выраженное интенционное дрожание. Такая картина типична для выраженных дрожательных форм паркинсонизма. Эти же компоненты дрожания вне рамок паркинсонизма обычно имеют иные соотношения: преобладает либо постуральный тремор (что типично для тяжелого эссенциального тремора), либо интенционный (при поражениях мозжечка).

Другие важные принципы описания тремора следующие.

• Локализация (руки, голова, мимические мышцы, нижняя челюсть, язык, губы, щеки, голосовые связки, ноги, туловище), особенности распределения (по гемитипу, генерализованный и др.), а также иные топографические особенности (например, дрожание только большого пальца или мышц брюшной стенки, дрожание глазных яблок или ортостатический тремор, дисталь-ная или проксимальная акцентуация дрожания, симметричность/асимметричность).

• Двигательный рисунок дрожания (флексия-экстензия; пронация-супинация; по типу «скатывание пилюль», «да-да», «нет-нет»; флэппинг).

• Амплитудно-частотные характеристики, выраженность дрожания, особенности его течения (варианты дебюта и последующая динамика).

• Синдромальное окружение тремора, то есть описание тех неврологических симптомов, на фоне которых проявляется дрожание.

Соблюдение вышеуказанных принципов описания синдрома дрожания - необходимая предпосылка для успешной дифференциальной и нозологической диагностики тремора.

5.2.1. Классификация и этиология

• Тремор покоя (3,5-6 Гц).

◊ БП.

◊ Вторичный (симптоматический) паркинсонизм.

◊ Синдромы «паркинсонизма плюс» и другие наследственные дегенеративные заболевания, сопровождающиеся синдромом паркинсонизма (болезнь Вильсона-Коновалова, Галлервордена-Шпатца и др.).

• Постуральный тремор (6-12 Гц).

◊ Физиологический тремор.

◊ Усиленный (акцентуированный) физиологический тремор (при стрессе, эндокринных заболеваниях, интоксикациях).

• Доброкачественный эссенциальный тремор (4-12 Гц): аутосомно-доминантный, спорадический, в сочетании с некоторыми заболеваниями ЦНС (БП, дистонией) и ПНС (ПНП, рефлекторной симпатической дистрофией).

• При органической патологии головного мозга (токсических, опухолевых и других поражениях мозжечка, болезни Вильсона-Коновалова, нейросифилисе).

• Интенционный тремор (3-6 Гц) обусловлен поражением ствола мозга, мозжечка и их связей (РС, дегенерации и атрофии в области ствола и мозжечка, болезнь Вильсона-Коновалова, сосудистые заболевания, опухоли, интоксикации, ЧМТ и др.).

• Рубральный тремор.

• Психогенный тремор.

5.2.2. Тремор покоя

Тремор покоя обычно имеет частоту 3,5-6 Гц. Низкочастотный (чаще всего 4-5 Гц) тремор покоя относится к типичным проявлениям БП, а также многих других заболеваний нервной системы, сопровождающихся синдромом паркинсонизма, поэтому его часто называют паркинсоническим дрожанием. Вторичный (симптоматический) паркинсонизм (сосудистый, постэнцефалитический, лекарственный, токсический, посттравматический и т.д.) также, как правило, проявляется дрожанием (хотя оно менее характерно для сосудистых форм паркинсонизма), которое имеет те же характеристики, что и при БП (низкочастотный тремор покоя с характерным распределением, течением и тенденцией к генерализации).

5.2.3. Постуральный тремор

Постуральный тремор появляется в конечности при ее удержании в какой-либо позе. Это дрожание имеет частоту 6-12 Гц. К постуральному тремору относят физиологический тремор (асимптомное дрожание), усиленный (акцентуированный) физиологический тремор, возникающий при эмоциональных стрессах или при других

«гиперадренергических» состояниях (тиреотоксикоз, феохромоцитома, введение кофеина, норэпинефрина и других препаратов), эссенциальный тремор, а также тремор при некоторых органических заболеваниях головного мозга (тяжелые поражения мозжечка, болезнь Вильсона-Коновалова, нейросифилис).

К доброкачественному эссенциальному тремору в настоящее время относят не только аутосомно-доми-нантный и спорадический варианты эссенциального дрожания, но и его сочетания с другими заболеваниями центральной и периферической нервной системы, в том числе с дистонией, БП, периферическими

Таблица 5.1. Дифференциальный диагноз эссенциального тремора и тремора при болезни Паркинсона

Характеристики	**Эссенциальный тремор**	**Болезнь Паркинсона**
Тремор	Постуральный тремор	Тремор покоя ± возобновляющийся постуральный тремор
Частота	5-12 Гц	4-6 Гц
Симметричность локализации	Симметричный	Асимметричный
Локализация	Руки, голова, голосовые связки	Руки ± ноги
Почерк	Размашистый, заостренный	Микрография, затухающий
Наследственная предрасположенность	Более чем в половине случаев	Не более 5-10% случаев
Экстрапирамидные симптомы (брадики-незия, ригидность, постуральные нарушения)	Отсутствуют	Присутствуют
Факторы, уменьшающие тремор	Алкоголь, пропранолол, примидон, топи-рамат, габапентин, клоназепам	Леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов
Мишени для глубокой стимуляции мозга	Вентральное промежуточное ядро тала-муса	Субталамическое ядро или внутренний сегмент бледного шара

Таблица 5.2. Лекарственные препараты, применяемые для лечения эссенциального тремора

Препарат	**Рекомендуемая доза, мг/сут**	**Возможные побочные эффекты**
Пропранолол	10-60, разделенные на 2-3 приема	Снижение АД, депрессия. Противопоказан при бра-дикардии, сахарном диабете, бронхиальной астме
Примидон	500-750 на ночь или разделенные на 3 приема	Сонливость, тошнота, головокружение, беспокойство
Габапентин	900-2400, разделенные на 3 приема	Лейкопения, сонливость, головокружение, нарушение координации
Топирамат	До 400	Парестезии, снижение аппетита, нарушения концентрации внимания, головокружение
Клоназепам	0,5-6	Сонливость, головокружение, слабость, нарушение координации, чувство усталости

Интенционный тремор характерен для поражения ствола головного мозга, мозжечка и его связей (PC, дегенерации и атрофии мозжечка и ствола мозга, болезнь Вильсона-Коновалова, а также сосудистые, опухолевые и токсические поражения этой области головного мозга). Их диагностика осуществляется по характерной сопутствующей неврологической симптоматике, свидетельствующей о вовлечении серого и белого вещества ствола и мозжечка, часто с типичной картиной на КТ или МРТ.

Следует помнить, что к мозжечковым вариантам тремора относят не только интенционное дрожание, но и такие феномены, как титубация, проявляющаяся

ритмическими осцилляциями туловища и головы (особенно заметными, когда больной стоит или пытается встать из положения сидя), постуральный тремор проксимальных отделов конечностей (бедра или плеча).

5.2.5. Рубральный тремор

Рубральный тремор (более правильное название - среднемозговой тремор) характеризуется комбинацией тремора покоя (3-5 Гц), еще более выраженного постурального тремора и максимально выраженного интенционного дрожания (тремор интенционневропатиями (ХВДП, наследственная сенсомоторная невропатия I и II типов, СГБ, уремическая, алкогольная и другие ПНП).

Существует несколько вариантов диагностических критериев эссенциального тремора, ниже приведен один из наиболее часто применяемых (табл. 5.1-5.3).

Диагностические критерии эссенциального тремора (Rautakoppi et al., 1984).

1. Часто появляющийся (по крайней мере несколько раз в неделю) или постоянный тремор конечностей и/или головы.

2. Постуральный или кинетический характер тремора (возможно наличие и легкого интенционного компонента).

3. Отсутствие других неврологических заболеваний, способных вызывать тремор.

4. Отсутствие анамнестических указаний на лечение какими-либо препаратами, способными вызывать тремор.

5. Указания в семейном анамнезе на аналогичный тремор у других членов семьи (подтверждают диагноз).

5.2.4. Интенционный тремор

Интенционное дрожание имеет характерный двигательный рисунок, частота его составляет 3-5 Гц.

ный > тремор постуральный > тремор покоя). Он появляется при повреждениях среднего мозга при инсульте, ЧМТ или, реже, при опухолевом или деми-елинизирующем (рассеянном склерозе) процессе в ножках мозга. Этот тремор появляется в конечностях, противоположных стороне поражения среднего мозга.

5.2.6. Психогенный тремор

Психогенный тремор - один из вариантов психогенных двигательных расстройств. Клинические критерии психогенного тремора включают внезапное (обычно эмоциогенное) начало, статичное или волнообразное (но не прогрессирующее) течение, наличие спонтанных ремиссий или ремиссий, связанных с психотерапией, «комплексный» характер дрожания (в равной степени могут быть представлены все

основные типы тремора), наличие клинических диссоциаций (избирательная сохранность некоторых функций конечности при наличии в ней грубого дрожания), эффективность плацебо, а также некоторые дополнительные признаки (включая жалобы, анамнез и результаты неврологического обследования), подтверждающие психогенный характер расстройства.

5.2.7. Другие виды тремора

В качестве самостоятельных феноменов в литературе упоминают так называемый дистонический тремор (дрожательная спастическая кривошея, дрожательный писчий спазм), синдром «кролика» (нейролептическое дрожание нижней челюсти и губ). Феноменологически напоминают дрожание такие ритмические феномены, как астериксис (флэппинг, негативный миоклонус), миоритмия, сегментарный миоклонус, однако по механизму формирования они не относятся к тремору.

Большинство особых форм дрожания (ортоста-тический тремор, «тремор улыбки», тремор голоса, тремор подбородка - гениоспазм) относятся, за небольшим исключением, к вариантам эссенциально-го тремора.

5.3. ХОРЕЯ

Хорея - нерегулярные, отрывистые, беспорядочные, хаотичные, иногда размашистые, бесцельные движения, возникающие преимущественно в конечностях. Слабо выраженный хореический гиперкинез может проявляться легким двигательным беспокойством с избыточными суетливыми движениями, моторной расторможенностью, утрированной экспрессией, ужимками и неадекватными жестами. Выраженный хореический гиперкинез напоминает движения «чертика на ниточке» (либо современный молодежный танец с «разболтанной» моторикой и «неистовыми» движениями). Выраженный гиперкинез искажает мимические движения, речь, стояние и ходьбу, приводя к странной, вычурной, «клоунской» походке, которая плохо поддается адекватному описанию. В крайне тяжелых случаях хорея делает невозможным выполнение каких-либо произвольных движений. Такие больные не могут передвигаться из-за падений, они не способны обслуживать себя и становятся зависимыми от окружающих. Хореические движения в лице, вовлекающие мимические и оральные мышцы (в том числе языка и гортани), а также дыхательные мышцы, препятствуют не только приему пищи, но и словесному общению.
Насильственные хореические движения могут быть фокальными, как, например, при оральных гиперки-незах нейролептического происхождения, и генерализованными (что наблюдают чаще), а в ряде случаев проявляются в виде гемисиндрома (например, геми-хорея при инсульте).

Источник KingMed

Таблица 5.3. Лекарственные препараты, применяемые для лечения различных видов тремора

Препарат	**Ортостатический тремор**	**Дистонический тремор**	**Паркинсонический тремор**	**Мозжечковый тремор**	**Рубральный тремор**	**Тремор при нейропатиях**
Пропранолол	x	x	x	x	x	x
Примидон	x	x		x		
Габапентин	x					
Клозапин			x		x	
Ботулотоксин		x*				
Карбамазепин		x		x		
Клоназепам	x*	x		x	x	x
Фенобарбитал	x					
Вальпроевая кислота	x					
Леводопа	x	x	x*		x*	
Агонисты дофаминовых рецепторов	x		x*		x*	
Антихолинергические препараты		x	x		x	

* Препараты первой линии.

5.3.1. Классификация и этиология

• Первичные формы.

◊ Хорея Гентингтона.

◊ Нейроаканцитоз (хореоакантоцитоз).

◊ Доброкачественная (непрогрессирующая) наследственная хорея.

◊ Болезнь Леша-Нихана.

• Вторичные формы.

◊ Инфекционные заболевания (вирусные энцефалиты, нейросифилис, коклюш, туберкулезный менингит, ВИЧ-инфекция, боррелиоз).

◊ Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, хорея беременных, реакция на иммунизацию, хорея Сиденгама, РС).

◊ Метаболические нарушения (гипертиреоз, болезнь Ли, гипокальциемия, болезнь Фабри, гипо- и гипергликемия, болезнь Вильсона-Коновалова, болезнь Нимана-Пика, болезнь Галлервордена-Шпатца, гомоцистеинурия, фенилкетонурия, болезнь Хартнапа, глутаро-вая ацидурия, ганглиозидозы, метахроматиче-ская лейкодистрофия, болезнь Мерцбахера-Пелицеуса, мукополисахаридозы, болезнь Стерджа-Вебера и др.).

◊ Структурные повреждения головного мозга (чМт, опухоли, гипоксическая энцефалопатия, инсульты).

◊ Интоксикации (нейролептики, ртуть, литий, леводопа, дигоксин, пероральные контрацептивы).

• Психогенная хорея.

5.3.2. Первичные формы хореи

5.3.2.1. ХОРЕЯ ГЕНТИНГТОНА

Хорея Гентингтона начинается чаще всего в 35-42 года (но может появиться в любом возрасте - от детского до пожилого) и характеризуется весьма типичным хореическим гиперкинезом, личностными нарушениями и деменцией. Тип наследования - ауто-сомно-доминантный. Заболевание начинается постепенно, появление первых насильственных движений порой трудно уловить. Чаще они появляются в области лица, напоминая произвольные двигательные автоматизмы (нахмуривание, открывание рта, высовывание языка, облизывание губ и т.п.). По мере развития болезни присоединяется гиперкинез в руках («играющие на пианино пальцы») с последующей его генерализацией, нарушением статики и походки. Присоединяющиеся нарушения речи (гиперкинетическая дизартрия) и глотания делают невозможным полноценное питание и общение. Ухудшается краткосрочная и долговременная память, снижается критика к своему состоянию, затрудняется элементарное бытовое самообслуживание, развивается и прогрессирует деменция. Глубокие рефлексы обычно оживлены на ногах, в трети случаев выявляют клонусы, типична мышечная гипотония.
Акинетико-ригидная форма (без хореи) наиболее типична для варианта с ранним началом (вариант Вестфаля), однако иногда ее наблюдают и при более позднем дебюте (в 20 лет и старше).

Иногда заболевание начинается с психических нарушений в виде аффективных (чаще всего в виде депрессии), галлюцинаторно-параноидных и поведенческих нарушений и лишь спустя 1,5-2 года или позже присоединяется гиперкинетический синдром. В терминальной стадии пациенты чаще всего погибают от аспирационной пневмонии.

Для диагностики хореи Гентингтона необходимо проведение ДНК-тестирования с целью определения числа копий тринуклеотидных повторов «цитозин-аденин-гуанин» (ЦАГ). В норме число копий ЦАГ-повторов составляет до 35, у больных - 40 и выше.

Дифференциальная диагностика хореи Гентингто-на подразумевает исключение таких заболеваний, как БА, Крейтцфельда-Якоба, доброкачественная наследственная хорея, болезнь Вильсона-Коновалова, наследственная церебеллярная атаксия, хореоакантоци-тоз, инфаркты базальных ганглиев, поздняя дискине-зия, а в ряде случаев также шизофрения и БП.

5.3.2.2. НЕЙРОАКАНТОЦИТОЗ

Нейроакантоцитоз проявляется хореей и аканто-цитозом (изменением формы эритроцитов). Описаны как аутосомно-рецессивные, так и спорадические случаи заболевания. Болезнь обычно начинается на 3-м или 4-м десятилетии жизни (иногда и на 1-м). Начальные проявления - оральные гиперкинезы с высовыванием языка, движениями губами, жеванием и другими гримасами, очень напоминающими позднюю дискинезию. Довольно часто наблюдают неартикулируемую вокализацию, описаны случаи эхолалии (но не копролалии). Отличительной особенностью являются самоповреждения в виде непроизвольных прикусываний языка, губ и внутренних поверхностей щек. Часто отмечают хореические гиперкинезы конечностей и туловища; возможно появление также дистонических постуральных феноменов и тиков.

Болезнь отличается от хореи Гентингтона наличием слабости и атрофии в мышцах конечностей, обусловленных поражением клеток передних рогов и периферических нервов (аксональная невропатия со снижением глубоких рефлексов). В дальнейшем часто (но не всегда) наблюдают присоединение деменции и эпилептических приступов. Уровень липопротеинов в крови нормальный. Для диагностики важно выявление акантоцитоза, сопровождающегося прогрессирующим неврологическим дефицитом при нормальном уровне липопротеинов.

5.3.2.3. ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ (НЕПРОГРЕССИРУЮЩАЯ) НАСЛЕДСТВЕННАЯ ХОРЕЯБЕЗ ДЕМЕНЦИИ

Доброкачественная (непрогрессирующая) наследственная хорея без деменции начинается в грудном или раннем детском возрасте с появления генерализованной хореи, которая прекращается только во время сна. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Характерно нормальное интеллектуальное развитие. Другое отличие от ювенильной хореи Гентингтона - непрогрессирующее течение (напротив, возможно даже уменьшение выраженности хореического гиперкинеза в зрелом возрасте).

5.3.2.4. БОЛЕЗНЬ ЛЕША-НИХАНА

Болезнь Леша-Нихана связана с наследственной недостаточностью гипоксантин-гуанин-фосфо-рибозилтрансферазы, приводящей к повышенному образованию мочевой кислоты и тяжелому поражению нервной системы. Наследование Х-сцепленное рецессивное (следовательно, болеют лица мужского пола). Дети рождаются нормальными, за исключением слабо выраженной гипотонии, однако в течение первых 3 мес жизни развивается задержка моторного развития. Далее возникают прогрессирующая ригидность конечностей и тортиколлис (или ретроколлис). На 2-м году жизни появляются лицевые гримасы и генерализованный хореический гиперкинез, а также симптомы поражения пирамидного тракта.

Позже у детей отмечают склонность к нанесению самоповреждений (они начинают кусать свои пальцы, губы и щеки). Эти компульсивные самоповреждения (приводящие к обезображиванию) весьма типичны (но не патогномоничны) для болезни Леша-Нихана. Наблюдают задержку психического развития той или иной степени выраженности.

Содержание мочевой кислоты в крови и моче повышено. Диагноз подтверждает снижение активности гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы в эритроцитах или культуре фибробластов.

5.3.3. Вторичные формы хореи

Вторичные формы хореи могут развиться при очень многих заболеваниях: инфекционных, опухолевых, сосудистых, аутоиммунных, метаболических, токсических, травматических. Диагностика вторичного хореического синдрома при этих заболеваниях обычно не вызывает затруднений. Распознавание же природы первичного поражения строится, как правило, на комплексе клинических и параклинических методов, включающих биохимические, молекулярно-генетические, нейровизуализирующие и многие другие исследования.

Наиболее частые вторичные формы - хорея Сиденгама (наблюдаемая почти исключительно в детском и юношеском возрасте) и хорея беременных.

• Малая хорея (хорея Сиденгама) обычно развивается спустя несколько месяцев после степто-кокковой инфекции или обострения ревматизма, когда уже отсутствуют симптомы острого периода, и связана не с васкулитом, как считалось

ранее, а с аутоиммунными процессами и образованием антинейрональных антител. Девочки болеют в 2 раза чаще мальчиков. На начальных стадиях или в легких случаях наблюдают двигательную расторможенность с гримасничаньем и утрированными жестами. В выраженных случаях генерализованный хореический гиперкинез лишает больного способности элементарного самообслуживания, нарушает речь (дизартрия) и даже дыхание, делает невозможным передвижение и общение. В большинстве случаев генерализация гиперкинеза проходит стадию геми-хореи. Характерны мышечная гипотония, иногда создающая впечатление мышечной слабости, «тонический» или «застывающий» коленный рефлекс (феномен Гордона), эмоционально-аффективные и преходящие когнитивные расстройства. В большинстве случаев гиперкинез спонтанно регрессирует в течение 3-6 мес.

• Хорея беременных обычно развивается у первородящих, которые в детстве перенесли малую хорею. Хорею беременных в настоящее время связывают с антифосфолипидным синдромом (первичным или в рамках системной красной волчанки). Хорея обычно начинается на 2-5-м месяце беременности, редко - в послеродовом периоде, иногда она рецидивирует при последующих беременностях.

Обычно симптомы регрессируют спонтанно в течение нескольких месяцев или вскоре после родов (аборта).

Так называемая сенильная (старческая) хорея большинством авторов относится в настоящее время к сомнительным диагнозам и в классификационных схемах, как правило, отсутствует. Если такой термин все-таки используется, то предназначается он для тех случаев поздно начавшейся (late-onset) хореи, причину которой не удается найти, несмотря на самые современные исследования.

Психогенная хорея («большая хорея» - по терминологии старых авторов) не относится к экстрапирамидным синдромам и является одним из вариантов психогенных двигательных расстройств.

5.3.4. Лечение

Лекарственные препараты, применяемые для лечения хореи, представлены в табл. 5.4.

Таблица 5.4. Лекарственные препараты, применяемые для лечения хореи

Группы препаратов	Лекарственные средства	Стартовая доза, мг/сут	Максимальная доза, мг/сут	Побочные эффекты
Нейролептики	Галоперидол	0,5-1	6-8	Сонливость, паркинсонизм, дистония, акатизия, гипотензия, запоры, сухость во рту, увеличение массы тела, головокружение
	Рисперидон	0,5-1	6	То же
	Клозапин	12,5	600	Агранулоцитоз, паркинсонизм
	Кветиапин	25	800	Паркинсонизм

Окончание табл. 5.4

Группы препаратов	Лекарственные средства	Стартовая доза, мг/сут	Максимальная доза, мг/сут	Побочные эффекты
Бензодиазепины	Клоназепам	0,5	4	Сонливость, нарушение координации, головокружение, слабость, чувство усталости
	Диазепам	1,25	20	То же
Антагонисты NMDA-рецепторов	Амантадины	100	400	Галлюцинации, головокружение, сетчатое ливедо, сухость во рту
Истощающие запасы дофамина	Резерпин	0,1	3	Гипотензия, сонливость, паркинсонизм, депрессия
	Тетрабеназин	25	100	Гипотензия, паркинсонизм, депрессия

Источник KingMed

5.4. БАЛЛИЗМ

Баллизм - редкая разновидность гиперкинезов, проявляющаяся крупноразмашистыми, резкими, бро-сковыми (баллистическими) движениями, совершаемыми с большой силой, преимущественно проксимальными отделами конечностей. Чаще наблюдают гемибаллизм, но также возможны монобаллизм и парабаллизм.

Выделяют следующие формы баллизма.

• Первичная форма (наследственный билатеральный баллизм).

• Вторичные формы (обычно гемибаллизм).

◊ Инсульты.

◊ Объемные процессы.

◊ ЧМТ.

◊ Инфекционные поражения нервной системы.
◊ Интоксикации и метаболические расстройства.

◊ Воспалительные процессы (ангииты).

◊ Нейрохирургические вмешательства.

Самая частая причина - ЦВЗ (ишемический инфаркт, внутримозговое кровоизлияние, транзитор-ные ишемические атаки, субарахноидальное кровоизлияние, артериовенозная мальформация) с поражением субталамического ядра Льюиса и его связей. Гемибаллизм также описан при поражениях хвостатого ядра, скорлупы, бледного шара, прецентральной извилины или таламических ядер.

Чаще всего гемибаллизм развивается при сосудистых нарушениях в бассейне задней таламо-пер-форирующей, задней соединительной или передней ворсинчатой артерий. Существует точка зрения, что гемибаллизм представляет вариант гемихореи (синдром «гемихореи-гемибаллизма»).

Другая частая причина гемибаллизма - объемные процессы (первичная глиома, метастатическая опухоль, кавернозная гемангиома). Клинические и параклинические признаки нарастающей внутричерепной гипертензии, а также данные нейровизуализа-ции являются решающими в диагностике этой формы.

Описаны случаи баллизма, связанного с инфекционными заболеваниями (токсоплазмоз, сифилис, туберкулез, криптококкоз и ВИЧ-инфекция).

Воспалительные процессы, связанные с иммунными нарушениями, также способны приводить к бал-лизму (системная красная волчанка, склеродермия, антифосфолипидный синдром, хорея Сиденгама).

В основе появления баллизма при этих заболеваниях часто лежит ангиит (системная вазопатия).

Другие возможные причины включают ЧМТ (в том числе родовую травму); нейрохирургические вмешательства (таламотомия или таламическая стимуляция; субталамотомия или субталамическая стимуляция; вентрикулоперонеальный шунт); метаболические расстройства (гипергликемия, гипогликемия); лекарственные интоксикации (антиконвульсанты, пероральные контрацептивы, леводопа, ибупрофен), туберозный склероз, кальцификацию базальных ганглиев, постиктальное состояние.
Билатеральный баллизм характерен для первичных (генетических) форм, но описан также при сосудистых, токсических, демиелинизирующих и дегенеративных заболеваниях, протекающих с диффузным или многоочаговым поражением подкорковых образований.

В связи с редкостью встречаемости баллизма в настоящее время рандомизированных плацебо-кон-тролируемых исследований по лечению этого гиперкинеза нет. В ряде случаев отмечается самостоятельный регресс гиперкинеза с течением времени. Для лечения гемибаллизма чаще всего рекомендуют нейролептики, тетрабеназин, реже вальпроаты, клоназе-пам, топирамат.

5.5. ДИСТОНИЯ

Дистония - постуральное двигательное расстройство, характеризующееся патологическими (дисто-ническими) позами и насильственными, чаще вращательными, движениями в той или иной части тела.

5.5.1. Классификация и этиология

Классификация дистонии по особенностям ее распределения предусматривает 5 возможных вариантов: фокальную, сегментарную, мультифокальную, генерализованную и гемидистонию.

• Фокальная дистония - дистония, наблюдаемая в каком-либо одном регионе тела: лице (бле-фароспазм), мышцах шеи (спастическая кривошея), руке (писчий спазм), ноге (дистония стопы) и т.д.

• Сегментарная дистония - синдром, наблюдаемый в двух рядом расположенных (смежных) областях тела (блефароспазм и оромандибуляр-ная дистония; кривошея и торсионный спазм мышц плеча; тортипельвис и круральная дис-тония и т.д.).

• Мультифокальная дистония отражает такое распределение дистонических синдромов, когда они наблюдаются в двух и более областях тела, не смежных друг другу (например, блефароспазм и дистония стопы, оромандибулярная дистония и писчий спазм и т.п.).

• Гемидистония - синдром, складывающийся из брахиальной и круральной дистонии на одной половине тела (редко вовлекается и одноименная половина лица). Гемидистония - важный в практическом отношении знак, так как всегда указывает на симптоматическую (вторичную) природу дистонии и первичное органическое поражение контралатерального полушария, природа которого подлежит обязательному уточнению.

• «Генерализованная дистония» - термин, применяемый для обозначения дистонии в мышцах туловища, конечностей и лица. Лишь к этой синдромальной форме применимы термины «торсионная» и «деформирующая мышечная дистония». Значительно преобладающие в популяции фокальные формы обозначают термином «дистония».

Между фокальными и генерализованными формами дистонии существуют весьма своеобразные взаимоотношения. Известны 6 относительно самостоятельных форм фокальной дистонии: блефаро-спазм, оромандибулярная дистония (краниальная дистония), спастическая кривошея (цервикальная дистония), писчий спазм (брахиальная дистония), спастическая дисфония (ларингеальная дистония), дистония стопы (круральная дистония). Редкой формой является синдром под названием «танец живота». Под относительной самостоятельностью этих форм следует понимать способность данных синдромов выступать либо в виде единственного изолированного

дистонического синдрома, который никогда не генерализуется, либо в виде первого этапа болезни, за которым следует стадия распространения дистонии на другие части тела, вплоть до полной генерализации. Таким образом, фокальная дистония может быть либо самостоятельным синдромом, когда на всех этапах болезни к нему не присоединяются никакие другие дистонические синдромы, либо первым проявлением генерализованной дистонии. Связь между фокальными и генерализованными формами дис-тонии опосредована возрастом: чем в более старшем возрасте дебютирует заболевание, тем менее вероятна ее последующая генерализация. Например, появление спастической кривошеи у ребенка неминуемо предвещает формирование генерализованной торсионной дистонии. Спастическая кривошея в зрелом возрасте, как правило, не трансформируется в генерализованную форму.
Этиологическая классификация дистонии в настоящее время совершенствуется и, по-видимому, еще не приобрела окончательный вид. Она включает 4 раздела (первичная дистония, «дистония плюс», вторичная дистония, наследственно-дегенеративные формы дистонии). Мы полагаем, что она должна быть дополнена еще одной формой - так называемой псевдодистони-ей. Диагностика почти всех форм дистонии исключительно клиническая.

• Первичная дистония.

• «Дистония плюс».

◊ Дистония с паркинсонизмом (дистония, чувствительная к леводопе, дистония, чувствительная к агонистам дофамина).

◊ Дистония с миоклоническими подергиваниями, чувствительная к алкоголю.

• Вторичная дистония.

◊ ДЦП с дистоническими (атетоидными) проявлениями.

◊ Отставленная дистония на фоне ДЦП.

Ф Энцефалиты (в том числе при ВИЧ-инфекции).

◊ ЧМТ.

◊ После таламотомии.

◊ Повреждения ствола головного мозга (включая понтинный миелинолиз).

◊ Первичный антифосфолипидный синдром.

◊ Нарушения мозгового кровообращения.

◊ Артериовенозная мальформация.

◊ Гипоксическая энцефалопатия.

◊ Опухоль мозга.

◊ PC.

◊ Интоксикации (окись углерода, цианиды, метанол, дисульфирам и др.).

◊ Метаболические расстройства (гипопарати-реоз).

◊ Ятрогенная (леводопа, нейролептики, препараты спорыньи, антиконвульсанты).

• Наследственные нейродегенеративные заболевания.

◊ Х-сцепленные рецессивные заболевания (дис-тония-паркинсонизм, сцепленные с Х-хромо-сомой, болезнь Мерцбахера-Пелицеуса).

◊ Аутосомно-доминантные заболевания (дисто-ния-паркинсонизм с быстрым началом, юве-нильный паркинсонизм, болезни Гентингтона, Мачадо-Джозефа, дентато-рубро-паллидо-льюисова атрофия, другие спиноцеребелляр-ные дегенерации).

◊ Аутосомно-рецессивные заболевания (болезни Вильсона-Коновалова, Нимана-Пика, GM_1- и CM_2-ганглиозидозы, метахроматиче-ская лейкодистрофия, болезнь Леша-Нихана, гомоцистеинурия, глутаровая ацидемия, болезнь Хартнапа, атаксия-телеангиэктазия, болезнь Галлервордена-Шпатца, ювениль-ный цероидный липофусциноз, нейроаканци-тоз и др.).
◊ Вероятно, аутосомно-рецессивные заболевания (семейная кальцификация базальных ганглиев, болезнь Ретта).

◊ Митохондриальные болезни (болезни Ли, Лебера, другие митохондриальные энцефалопатии).

◊ Заболевания, протекающие с синдромом паркинсонизма (БП, прогрессирующий надъя-дерный паралич, множественная системная атрофия, кортикобазальная дегенерация).

• Псевдодистония.

5.5.2. Первичная дистония

Первичная дистония объединяет заболевания, при которых она является единственным неврологическим проявлением. Они подразделяются, в свою очередь, на спорадические и наследственные. Большинство форм первичной дистонии является спорадическими, с началом в зрелом возрасте, причем в большинстве случаев гиперкинез фокальный или сегментарный (блефароспазм, оромандибулярная дистония, спастическая кривошея, спастическая дис-фония, писчий спазм, дистония стопы). Впрочем, в эту группу относят и наследственную генерализованную торсионную дистонию.

При первичных формах дистонии в мозге больных не находят патоморфологических изменений, поэтому их патогенез связывают с нейрохимическими и нейрофизиологическими нарушениями, в основном на уровне стволово-подкорковых образований.

5.5.2.1. «ДИСТОНИЯ ПЛЮС»

«Дистония плюс» объединяет группу заболеваний, отличающихся как от первичной дистонии, так и от наследственно-дегенеративных форм дистонии. Как и первичная дистония, «дистония плюс» имеет в своей основе нейрохимические нарушения и не сопровождается структурными изменениями в мозге. В то же время, если первичные формы проявляются «чистой» дистонией, то при «дистонии плюс», помимо дистонического синдрома, наблюдают другие неврологические синдромы. Описаны 2 варианта «дистонии плюс»: дистония с паркинсонизмом и дистония с миоклонусом. Дистония с паркинсонизмом включает несколько наследственных заболеваний, среди которых основной формой является так называемая леводопа-чувствительная дистония, включающая несколько отдельных генетических вариантов (DYT5, недостаточность тирозин-гидроксилазы, недостаточность биоптерина, дистония, чувствительная к агонистам дофамина). Второй вариант «дистонии плюс» назван миоклонической дистонией или наследственной дистонией с молниеносными подергиваниями (jerks), чувствительной к алкоголю. Предложено также название «дистония-миоклонус». Ген заболевания не установлен. Болезнь впервые описана выдающимся отечественным неврологом и нейрогенетиком С.Н. Давиденковым в 1926 г.

По рекомендации Европейской федерации неврологических обществ к первичной дистонии отнесены также пароксизмальные дистонии.

5.5.3. Вторичная дистония

Вторичная дистония развивается главным образом как результат воздействия внешних факторов, которые вызывают повреждение мозговой ткани. Вторичная дистония может развиваться при очень многих заболеваниях и состояниях: перинатальных поражениях ЦНС, энцефалитах, ЧМТ, таламотомии, понтинном миелинолизе, антифосфолипидном синдроме, других сосудистых заболеваниях мозга, опухоли мозга, рассеянном склерозе, побочных эффектах некоторых препаратов (чаще всего леводопы), интоксикациях. Многие случаи вторичной дистонии клинически проявляются не как чистая дистония, а в сочетании с другими неврологическими синдромами.

5.5.4. Наследственные нейродегенеративные заболевания

Дистония может развиваться при многих нейро-дегенеративных заболеваниях, обусловленных генетическими нарушениями. Впрочем, этиология некоторых

заболеваний, причисленных к этой группе, неизвестна, однако роль генетических факторов в их генезе весьма вероятна. При нейродегенеративных заболеваниях дистония может выступать в качестве ведущего проявления, но чаще сочетается с другими неврологическими синдромами, особенно с паркинсонизмом. В эту группу входит довольно много разных, но достаточно редких заболеваний: дис-тония-паркинсонизм, сцепленные с X-хромосомой (Lubag); дистония-паркинсонизм с быстрым началом; ювенильный паркинсонизм (при наличии дис-тонии); хорея Гентингтона; болезнь Мачадо-Джозефа (вариант спиноцеребеллярных дегенераций); болезнь Вильсона-Коновалова; болезнь Галлервордена-Шпатца; прогрессирующий надъядерный паралич; кортикобазальная дегенерация; некоторые лейкоди-строфии и др.
Для диагностики многих из перечисленных заболеваний необходимы специфические биохимические и генетические тесты, цитологическое и биохимическое исследование биоптатов тканей и другие дополнительные методы диагностики, но собственно дис-тонический синдром диагностируют исключительно клинически.

В отличие от диагностики других гиперкинезов, для распознавания дистонии необходим не только учет двигательного рисунка, но и тщательный анализ динамичности гиперкинеза. Дело в том, что двигательный рисунок дистонии в отдельных регионах тела может быть настолько разным, полиморфным или нетипичным, что решающее значение в диагностике часто приобретает анализ динамичности (то есть способности к трансформации, усилению, ослаблению или прекращению гиперкинеза под влиянием различных экзоили эндогенных влияний). Речь идет о феномене суточной флюктуации, купирующем эффекте алкоголя, эмоциогенных изменениях клинических проявлений, корригирующих жестах, парадоксальных кинезиях, поэтапных метаморфозах некоторых дистонических синдромов и других динамических особенностях.

Следует также подчеркнуть, что больной, как правило, активно не рассказывает о вышеупомянутых проявлениях динамичности, поэтому необходим соответствующий опрос со стороны врача, что повышает шансы адекватной клинической диагностики дисто-нии. Все другие неврологические синдромы, внешне похожие или напоминающие дистонию (например, недистонический блефароспазм, спондилогенная или миогенная кривошея, многие психогенные синдромы и т.д.), не обладают такой динамичностью.

5.5.5. Псевдодистония

Псевдодистония включает состояния при различных заболеваниях, которые внешне напоминают дис-тонию (чаще всего в связи с наличием патологических поз), но патогенетически не относятся к истинной дистонии: синдром Сандифера [обусловлен гастро-эзофагеальным рефлюксом (ГЭР)],синдром Исаакса (синдром «броненосца»),

некоторые ортопедические и спондилогенные заболевания, редко - эпилептические приступы. Некоторые заболевания, сопровождающиеся патологическим положением головы, также могут имитировать дистонию.
Отдельно разрабатывается генетическая классификация дистоний.

5.5.6. Лечение

При лечении дистонии чаще всего приходится прибегать к высоким дозам препаратов и использовать комбинации лекарственных средств (табл. 5.5).

Для лечения фокальных дистоний наиболее эффективный метод лечения - инъекции ботулотоксина А, которые повторяют каждые 3-6 мес.

Для лечения генерализованной дистонии в последнее время все чаще применят глубокую стимуляцию мозга. Мишенью нейрохирургического вмешательства при дистонии служит вентральное промежуточное ядро таламуса или внутренний сегмент бледного шара. При стимуляции таламуса результат воздействия на фазический компонент дистонии проявляется уже через несколько дней, на тонический - позже (через несколько недель или месяцев). Эффективность глубокой стимуляции мозга при фокальных дистони-ях сопоставима с результатами ботулинотерапии.

5.6. МИОКЛОНУС

Миоклонус - внезапное короткое толчкообразное вздрагивание мышцы, возникающее вследствие активного мышечного сокращения (позитивный мио-клонус) или (редко) падения тонуса постуральных мышц (негативный миоклонус).

Нозологической диагностике должно предшествовать адекватное синдромальное описание миокло-нуса. Последний обладает несколькими сложными клиническими характеристиками. В частности, клинический анализ миоклонуса должен обязательно учитывать такие его особенности, как степень генерализации и характер распределения (локализацию), выраженность, синхронность/асинхронность, ритмичность/аритмичность, перманентность/эпизодичность, зависимость от провоцирующих стимулов, динамику в цикле «бодрствование-сон».

По вышеприведенным характеристикам миокло-нические синдромы могут значительно различаться у отдельных больных. Так, миоклонус иногда ограничивается вовлечением единственной мышцы, но чаще охватывает несколько и даже много мышечных групп, вплоть до полной генерализации. Миоклонические вздрагивания бывают строго синхронными в разных мышцах либо асинхронными, большей частью они аритмичны и могут сопровождаться либо не сопровождаться движением в суставе. Их выраженность способна варьировать от едва заметного сокращения до резкого общего вздрагивания, способного привести к падению больного. Миоклонии могут быть одиночными или повторяющимися, очень стойкими либо флюктуирующими или строго пароксиз-мальными (например, эпилептические миоклонии). Осцилляторный миоклонус отличается внезапными («взрывными») движениями, длящимися несколько секунд, они обычно вызываются неожиданными стимулами или активными движениями. Выделяют спонтанные миоклонии (или миоклонии покоя) и рефлекторные, провоцируемые сенсорными стимулами разной модальности (зрительными, слуховыми или соматосенсорными). Существуют миоклонии, вызываемые произвольными движениями (акцион-ные, интенционные и постуральные миоклонии). Наконец, известны миоклонии, зависящие и не зависящие от цикла «бодрствование-сон» (исчезающие и не исчезающие во сне, появляющиеся только во время сна).
По распределению выделяют фокальный, сегментарный, мультифокальный и генерализованный миоклонус (аналогично синдромальной классификации дистонии).

Таблица 5.5. Лекарственные препараты, применяемые для симптоматического лечения дистонии

Препарат	Начальная доза, мг/сут	Терапевтическая доза, мг/сут	Особые рекомендации
Леводопа + карбидопа	125	750-1000, разделенные на 2-3 приема	При дофа-чувствительных дистониях. Следует начинать лечение дистоний в детском и подростковом возрасте с леводопы. Полученный

			положительный эффект на малых дозах служит подтверждением диагноза дофа-зависимой дистонии
Тригексифенидил	1-2	До 120, разделенные на 2-4 приема	Повышать дозу очень медленно. Средняя эффективная доза колеблется от 8 до 50-60 мг/сут. Достижение высоких доз возможно у молодых пациентов
Баклофен	5-10	120	-
Клоназепам	0,5-1	6-8	-
Тетрабеназин	25	До 75	-
Тизанидин	2	24	-

Представленную выше клиническую характеристику миоклонуса (или, иначе говоря, синдромальный анализ) обычно дополняют патофизиологической и этиологической классификацией.

5.6.1. Классификация

5.6.1.1. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Патофизиологическая классификация миокло-нуса указывает на источник его генерации в нервной системе:

- корковый (соматосенсорная кора);
- подкорковый;
- стволовой (ретикулярный);
- спинальный;
- периферический (при поражении спинальных корешков, сплетений и нервов).

Подкорковый и стволовой миоклонус некоторые авторы объединяют в одну группу.

- Корковым миоклониям предшествуют изменения на ЭЭГ в форме спайков, комплексов «спайк-медленная волна» или медленных волн. Латентный период между ЭЭГ- и ЭМГ-разрядами соответствует времени проведения возбуждения по пирамидному тракту. Корковый миоклонус может быть спонтанным, провоцируемым движением (корковый акционный мио-клонус) или внешними стимулами (корковый рефлекторный миоклонус). Он бывает фокальным, мультифокальным или генерализованным. Корковый миоклонус чаще бывает дистальным и возникает в сгибателях; нередко сочетается с кожевниковской эпилепсией, джексоновскими и вторично-генерализованными тонико-клони-ческими приступами. Отмечают патологическое увеличение амплитуды ССВП (вплоть до формирования гигантских ССВП).

- При подкорковом миоклонусе временные связи между ЭЭГ и ЭМГ не прослеживаются. Разряды на ЭЭГ могут следовать за миоклониями или вовсе отсутствовать. Подкорковый миоклонус может генерироваться таламусом и проявляется генерализованными, часто билатеральными миоклониями.

• Ретикулярный миоклонус генерируется в стволе мозга вследствие повышенной возбудимости каудальной части ретикулярной формации, в основном гигантоклеточного ядра, откуда импульсы распространяются каудально (к спи-нальным мотонейронам) и рострально (к коре). Ретикулярный миоклонус часто характеризуется генерализованными аксиальными подергиваниями, при этом проксимальные мышцы вовлекаются больше, чем дистальные. У некоторых больных он может быть фокальным. Ретикулярный миоклонус может быть спонтанным, акционным и рефлекторным. В отличие от коркового, при ретикулярном миоклонусе отсутствуют связь между изменениями на ЭЭГ и ЭМГ, а также гигантские ССВП. Усилены полисинаптические рефлексы, но не корковый вызванный ответ. Ретикулярный миоклонус может напоминать усиленный стартл-рефлекс (первичная гиперэкплексия).

• Спинальный миоклонус может возникать при инфарктах, воспалительных и дегенеративных заболеваниях, опухолях, травмах спинного мозга, спинальной анестезии и т.д. В типичных случаях он фокальный или сегментарный, спонтанный, ритмичный, не чувствителен к внешним стимулам и, в отличие от миоклоний церебрального происхождения, не исчезает во время сна. При спинальном миоклонусе ЭМГ-активность сопровождает каждое мышечное сокращение, а ЭЭГ-корреляты отсутствуют.

Если патофизиологическую классификацию попытаться «привязать» к конкретным заболеваниям, то она будет выглядеть следующим образом.

• Корковый миоклонус: опухоли, ангиомы, энцефалиты, метаболические энцефалопатии. Среди дегенеративных заболеваний в эту группу входят прогрессирующие миоклонус-эпилепсии [миоклонус-эпилепсия с «рваными» красными волокнами (синдром MERRF), митохондри-альная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (синдром MELAS), липидозы, болезнь Лафоры, цероид-ный липофусциноз, семейный корковый мио-клонический тремор, болезнь Унферрихта-Лундборга с вариантами балтийского и средиземноморского миоклонуса, целиакия, синдром Ангельмана, дентато-рубро-паллидо-льюисова атрофия], ювенильная миоклоническая эпилепсия, постаноксический миоклонус Лэнса-Эдамса, БА, болезнь Крейтцфельда-Якоба, хорея Гентингтона, оливопонтоцеребеллярная дегенерация, кортикобазальная дегенерация. Кожевниковская эпилепсия, помимо клещевого энцефалита, может быть связана с энцефалитом Расмуссена, инсультом, опухолями и в редких случаях - с РС.
• Подкорковый миоклонус: БП, множественная системная атрофия, кортико-базальная дегенерация. К этой группе следует отнести вело-палатинный миоклонус (идиопатический, при инсульте, опухолях, рассеянном склерозе, ЧМТ, нейродегенеративных заболеваниях).

• Спинальный миоклонус: воспалительная миело-патия, опухоли, травмы, ишемическая миелопа-тия и др.

• Периферический миоклонус: повреждения периферических нервов, сплетений и корешков.

5.6.1.2. ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Следует отметить, что патофизиологический механизм некоторых миоклонических синдромов до сих пор плохо известен, поэтому более удобной для врача следует считать, по-видимому, этиологическую классификацию, подразделяющую миоклонус на 4 группы: физиологический, эссенциальный, эпилептический, симптоматический (вторичный).

• Физиологический миоклонус.

◊ Миоклонии сна (засыпания и пробуждения).

◊ Миоклонии, вызванные интенсивной физической нагрузкой.

◊ Икота (некоторые ее варианты).

◊ Доброкачественные младенческие миоклонии при кормлении.

• Эссенциальный миоклонус.

◊ Наследственный синдром миоклонуса-дисто-нии (множественный парамиоклонус Фрид-рейха или миоклоническая дистония).

◊ Ночной миоклонус [периодические движения конечностей, синдром беспокойных ног (СБН)].

• Эпилептический миоклонус.

◊ Кожевниковская эпилепсия.

◊ Миоклонические абсансы.

◊ Инфантильные спазмы.

◊ Синдром Леннокса-Гасто.

◊ Ювенильная миоклоническая эпилепсия (синдром Янца).

◊ Прогрессирующая миоклоническая эпилепсия и некоторые другие эпилепсии раннего возраста.

● Симптоматический миоклонус.

◊ Болезни накопления: болезнь телец Лафоры, OM_2-ганглиозидоз (болезнь Тея-Сакса), цероидный липофусциноз, сиалидоз, болезнь Гоше.

◊ Наследственные дегенеративные заболевания мозжечка, мозгового ствола и спинного мозга (спиноцеребеллярные дегенерации): балтийский миоклонус (болезнь Унферрихта-Лундборга), средиземноморский миоклонус (синдром Рамзая-Ханта), атаксия Фридрейха, атаксия-телеангиэктазия.
◊ Дегенеративные заболевания с преимущественным поражением базальных ганглиев: болезнь Вильсона-Коновалова, торсионная дистония, болезнь Галлервордена-Шпатца, кортикобазальная дегенерация, прогрессирующий надъядерный паралич, хорея Гентингтона, множественная системная атрофия и др.

◊ Дегенеративные деменции: БА, болезнь Крейтцфельда-Якоба.

◊ Вирусные энцефалиты (герпетический энцефалит, подострый склерозирующий панэн-цефалит, энцефалит Экономо, арбовирусный энцефалит и др.).

◊ Метаболические энцефалопатии (в том числе митохондриальные, а также при печеночной или почечной недостаточности, диализном синдроме, гипонатриемии, гипогликемии и др.).

◊ Токсические энцефалопатии (интоксикации висмутом, антидепрессантами, анестетиками, литием, антиконвульсантами, леводопой, ингибиторами МАО, нейролептиками).

◊ Энцефалопатии, вызванные воздействием физических факторов (постгипоксический синдром Ланца-Эдамса, посттравматический миоклонус, тепловой удар, электрошок, декомпрессия).

◊ Фокальное поражение ЦНС (инсульт, нейрохирургические операции, опухоли, ЧМТ).

◊ Повреждения спинного мозга.

• Психогенный миоклонус.

5.6.2. Физиологический миоклонус

Физиологический миоклонус может возникать при определенных обстоятельствах у здорового человека. В эту группу относят: миоклонии сна (засыпания и пробуждения); миоклонии испуга; миоклонии, вызванные интенсивной физической нагрузкой; икоту (некоторые ее варианты) и доброкачественные мио-клонии младенцев при кормлении.

• Иногда естественные физиологические вздрагивания при засыпании и пробуждении у тревожных лиц могут стать поводом для опасений и невротических переживаний, однако они легко устраняются рациональной психотерапией.

• Миоклонии испуга могут быть не только физиологическими, но и патологическими (стартл-синдром).

• Интенсивная физическая нагрузка способна вызывать единичные транзиторные миоклониче-ские сокращения доброкачественного характера.

• Икота - частый феномен. В основе этого симптома лежит миоклоническое сокращение диафрагмы и дыхательных мышц. Миоклония может быть как физиологической (например, после переедания), так и патологической (при заболеваниях ЖКТ или, реже, органов грудной клетки), в том числе при заболеваниях нервной системы (раздражении диафрагмального нерва, поражении ствола головного мозга или повреждении верхних шейных сегментов спинного мозга). Икота может быть вызвана токсическими влияниями. Наконец, она может быть и чисто психогенной.

5.6.3. Эссенциальный миоклонус

Эссенциальный миоклонус - довольно редкое наследственное заболевание. Существуют как семейные (наследование аутосомно-доминантное), так и спорадические формы. Болезнь начинается на 1-й или 2-й декаде жизни и не сопровождается другими неврологическими и психическими нарушениями, изменения на ЭЭГ отсутствуют. Клинические проявления включают нерегулярные, аритмичные и асинхронные подергивания и вздрагивания с мульти-фокальным или генерализованным распределением миоклоний. Последние усиливаются произвольными движениями. ССВП не увеличены даже во время миоклонического движения, что свидетельствует о его подкорковом происхождении. Это заболевание до недавнего времени называлось множественным парамиоклонусом Фридрейха. Поскольку при нем возможны дистонические симптомы (так называемый дистонический миоклонус), а сам синдром чувствителен к алкоголю, множественный парамиоклонус и миоклоническую дистонию сегодня считают одним и тем же заболеванием и называют наследственным синдромом миоклонуса-дистонии.

Еще одной формой эссенциального миоклонуса считают ночной миоклонус, известный под названием «периодические движения конечностей» (термин, предложенный в международной классификации нарушений сна). Это расстройство не является истинным миоклонусом, хотя и включено в современные классификации миоклонических синдромов. Заболевание характеризуется эпизодами повторяющихся, стереотипных движений в ногах в виде разгибания и сгибания в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах, которые возникают во время поверхностных (I-II) стадий сна и часто сопровождаются диссомническими расстройствами. Движения не сопровождаются изменениями на ЭЭГ или пробуждением. Периодические движения во сне могут сочетаться с СБН. Последний характеризуется внезапно наступающими и быстро нарастающими парестези-ями в ногах, возникающими обычно перед началом сна и вызывающими непреодолимую потребность двигать ногами. Короткое движение ногой моментально устраняет ощущение дискомфорта. При обоих синдромах обычно эффективны препараты леводопы и бензодиазепины (чаще клоназепам) и опиаты.

5.6.4. Эпилептический миоклонус

При эпилептическом миоклонусе в клинической картине доминируют миоклонические приступы, однако отсутствуют признаки энцефалопатии, по крайней мере в начальных стадиях. Эпилептический миоклонус может проявляться в виде изолированных эпилептических миоклонических подергиваний при *epilepsia partialis continua* (кожевниковской эпилепсии), фотосенситивной эпилепсии, идиопатическом «стимул-чувствительном» миоклонусе, миоклони-ческих абсансах. К этой группе относят и группу детских миоклонических эпилепсий с более развернутыми проявлениями: инфантильные спазмы, синдром Леннокса-Гасто, ювенильную миоклоническую эпилепсию Янца, прогрессирующую миоклоническую эпилепсию, раннюю миоклоническую энцефалопатию, доброкачественную миоклоническую эпилепсию младенцев.

5.6.4.1. КОЖЕВНИКОВСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ *(EPILEPSIA PARTIALIS CONTINUA)*

Кожевниковская эпилепсия *(epilepsia partialis continua)* первоначально описана как один из вариантов хронической формы клещевого весенне-летнего энцефалита, она проявляется постоянными фокальными низкоамплитудными ритмичными клонически-ми мышечными сокращениями (корковый миокло-нус), вовлекающими одну часть тела. Чаще вовлекаются мышцы лица и дистальных отделов конечностей. Подергивания постоянны, они продолжаются обычно много дней и даже лет, иногда наблюдают вторичную генерализацию в тонико-клонический приступ. Аналогичный синдром, но с прогрессирующим течением, описан при более диффузном полушарном поражении (хронический энцефалит Расмуссена), его нозологическая самостоятельность остается спорной. Синдром кожевниковской эпилепсии описан также при таких заболеваниях, как абсцесс, гранулема,

инсульт, субдуральная гематома, опухоль, ЧМТ, неке-тотическое гипергликемическое состояние (особенно при наличии гипонатриемии), печеночная энцефалопатия, РС, синдром MELAS. Описаны и ятрогенные формы (пенициллин и др.).

5.6.4.2. МИОКЛОНИЧЕСКИЕ АБСАНСЫ

Средний возраст начала эпилепсии с миоклони-ческими абсансами (синдром Тассинари) - 7 лет (от 2 до 12,5 лет). Внезапное начало абсанса сопровождается билатеральными ритмическими миокло-ническими вздрагиваниями, которые наблюдают в мышцах плечевого пояса, руках и ногах, мышцы лица вовлекаются в меньшей степени. Движения могут нарастать в интенсивности и приобретать тонический характер. Короткие вздрагивания *(jerks)* и тонические сокращения могут быть симметричными или преобладать на одной стороне, вызывая поворот головы и туловища. Во время приступа также возможны остановка дыхания и непроизвольное мочеиспускание. Утрата сознания во время абсанса может быть полной или

парциальной. Каждый эпизод миокло-нического абсанса может продолжаться от 10 до 60 с. Приступы могут возникать много раз в день, они учащаются в утренние часы (в течение 1-3 ч после пробуждения). В редких случаях наблюдают эпизоды статуса миоклонических абсансов. В большинстве случаев абсансы сочетаются с генерализованными судорожными приступами, которые обычно характеризуются невысокой частотой (примерно 1 раз в мес или реже). Часто наблюдают снижение интеллекта. Довольно типична резистентность к антиконвульсан-там. Этиология неизвестна, иногда отмечают генетическую предрасположенность.

5.6.4.3. ИНФАНТИЛЬНЫЕ СПАЗМЫ (СИНДРОМ ВЕСТА)

Инфантильные спазмы (синдром Веста) относят к возраст-зависимым эпилепсиям. Первые проявления заболевания возникают в 4-6 мес. Синдром характеризуется типичными приступами, задержкой умственного развития и гипсаритмией на ЭЭГ (нерегулярной высоковольтной медленной спайк-волновой активностью), что и легло в основу триады Веста. Инфантильные спазмы обычно характеризуются симметричными, билатеральными, внезапными и короткими сокращениями типичных групп мышц (флек-сорные, экстензорные и смешанные спазмы). Чаще наблюдают флексорные спазмы, которые проявляются коротким поклоном (если вовлекаются мышцы живота), при этом руки совершают движение приведения или отведения. Приступы наклонов туловища и приведения рук напоминают восточное приветствие и получили название «салаамовые приступы». Частота приступов сильно варьирует (в тяжелых случаях они возникают несколько сотен раз в сутки). Большинство приступов группируются в кластеры, они чаще возникают утром после пробуждения или при засыпании. Во время приступа иногда наблюдают девиацию глаз и нистагмоидные движения. Инфантильные спазмы могут быть вторичными (симптоматическими), идио-патическими и криптогенными. Вторичные формы описаны при перинатальных поражениях, инфекциях, церебральных мальформациях, туберозном склерозе, травмах, врожденных нарушениях метаболизма, дегенеративных заболеваниях. Инфантильные спазмы следует дифференцировать с доброкачественными неэпилептическими инфантильными спазмами (доброкачественный миоклонус младенцев), последний не сопровождается эпилептическими разрядами на ЭЭГ и самостоятельно проходит в ближайшие годы (до 3 лет). В дальнейшем у 55-60% детей с инфантильными спазмами могут возникать другие типы приступов (синдром Леннокса-Гасто).

5.6.4.4. СИНДРОМ ЛЕННОКСА-ГАСТО

Синдром Леннокса-Гасто характеризуется типичными изменениями на ЭЭГ [разряды комплексов «спайк-медленная волна» с меньшей частотой (2 Гц), чем при типичных абсансах (3 Гц)], задержкой психического развития и особыми типами приступов,

включая миоклонические вздрагивания, атипичные абсансы и астатические приступы (эпилептические дроп-атаки, акинетические приступы).

Синдром обычно начинается с внезапных падений, приступы становятся частыми, возникают эпилептические статусы, ухудшаются интеллектуальные функции, возможны расстройства личности и хронические психозы. Примерно у 70% детей с этим синдромом наблюдают тонические приступы. Они короткие, продолжаются несколько секунд и проявляются флексорными движениями головы и туловища либо разгибательными движениями, а также девиацией глаз или падением больного. Приступы могут быть асимметричными или преимущественно односторонними. Иногда за тонической стадией следует автоматическое поведение. Большинство тонических приступов развивается во сне.

Атипичные абсансы наблюдают приблизительно у трети больных с синдромом Леннокса-Гасто. Они более длительные, чем типичные абсансы, и сопровождаются разнообразными двигательными феноменами (киваниями, миоклонусами в лице, посту-ральными феноменами и др.). Помимо атонических и тонических приступов, типичны миоклонические и миоклонически-атонические приступы, также приводящие к падениям больного (эпилепсии с миокло-нически-астатическими приступами). Возможны и другие типы приступов (генерализованные тонико-клонические, клонические; парциальные приступы наблюдают реже). Сознание обычно остается ясным. Этиологически 70% случаев синдрома Леннокса-Гасто связаны с перинатальными повреждениями.

5.6.4.5. ЮВЕНИЛЬНАЯ МИОКЛОНИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ ЯНЦА («ИМПУЛЬСИВНЫЕ*PETIT MAL»)*

Ювенильная миоклоническая эпилепсия Янца («импульсивные *petit mal»)* начинается на 2-й декаде жизни (чаще всего в 12-24 года) и характеризуется миоклоническими приступами, временами связанными с генерализованными тонико-клоническими приступами и/или абсансами. Доминируют миокло-нические приступы, характеризующиеся внезапными короткими билатерально-симметричными и синхронными мышечными сокращениями. Движения захватывают главным образом плечи и руки, реже мышцы туловища и ног. Приступы единичные или группируются в кластеры. Больной может упасть на колени во время приступа. Во время миоклонических приступов сознание остается сохранным, даже если они появляются серией или в картине миоклонического эпилептического статуса (ЭС).

Генерализованные тонико-клонические приступы в большинстве случаев появляются после (в среднем через 3 года) начала миоклонических приступов.

В типичных случаях приступ начинается с миокло-нических подергиваний, нарастающих по интенсивности до генерализованного миоклонуса, который переходит в генерализованный тонико-клонический приступ. Эта типичная картина

получила название «миоклонический *grand mal*»(«импульсивный *grand mal*», «клонико-тонико-клонический приступ»).

Приступы появляются почти исключительно после утреннего пробуждения.

Абсансы обычно наблюдают в атипичном варианте и появляются у 15-30% больных в среднем возрасте 11,5 лет. Интеллект обычно не страдает.

5.6.4.6. ТЯЖЕЛАЯ МИОКЛОНИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ МЛАДЕНЦЕВ

Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенцев начинается на 1-м году жизни. Сначала имеют место генерализованные или односторонние кло-нические приступы без продромальных симптомов. Миоклонические подергивания и парциальные приступы обычно появляются позже. Миоклонические приступы часто появляются в одной руке или голове, а потом трансформируются в генерализованные; возникают они обычно несколько раз в день. Также могут появиться атипичные абсансы и сложные парциальные приступы с атоническими или адверсив-ными феноменами либо автоматизмами. Характерны отставание в психомоторном развитии и появление прогрессирующего неврологического дефицита в виде атаксии и пирамидного синдрома. У 15-25% больных выявляют наследственную отягощенность по эпилепсии. МРТ специфических отклонений не выявляет.

5.6.4.7. РАННЯЯ МИОКЛОНИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Ранняя миоклоническая энцефалопатия начинается на 1-м месяце жизни. Характерно раннее начало парциальных миоклонических эпилептических вздрагиваний, к ним присоединяются простые парциальные приступы (девиация глаз, апноэ и др.), затем более массивный или генерализованный миоклонус, тонические спазмы (возникают позже) и другие типы приступов. Характерны гипотония мышц туловища, двусторонние пирамидные знаки, возможно вовлечение периферических нервов. Нарушается психомоторное развитие. Ребенок либо умирает в первые 2 года жизни либо впадает в персистирующее вегетативное состояние. Этиология точно неизвестна.

5.6.4.8. ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ МИОКЛОНИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ МЛАДЕНЦЕВ

Доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенцев обычно начинается с миоклонических вздрагиваний у нормального в прочих отношениях ребенка в возрасте между 4 мес и 3 годами. Чаще болеют мальчики. Миоклонические вздрагивания могут быть слабозаметными, но со временем становятся очевидными. Постепенно приступы генерализуются, вовлекая туловище и конечности, что приводит к кивательным движениям головы и подъему рук в стороны, а также флексии нижних конечностей. Может наблюдаться девиация глаз вверх, возможно также внезапное падение больного. Миоклонические приступы короткие (1-3 с), могут возникать

несколько раз в день. Сознание обычно остается сохранным. Другие типы приступов отсутствуют.

5.6.5. Симптоматический миоклонус

Симптоматический (вторичный) миоклонус развивается в рамках различных неврологических заболеваний.

5.6.5.1. БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

Болезни накопления представлены рядом заболеваний, при которых выявляется характерный набор синдромов в виде эпилептических приступов, демен-ции, миоклонуса и некоторых неврологических и других проявлений. Многие из этих болезней начинаются в младенческом или детском возрасте.

Болезнь Лафоры

Болезнь Лафоры - редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Заболевание дебютирует в 6-19 лет. Характерны генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы, которые нередко сочетаются с парциальными затылочными пароксизмами в виде простых зрительных галлюцинаций, появления скотом или более сложных зрительных расстройств. Зрительные пароксизмы - характерный признак болезни Лафоры, у 50% пациентов они возникают уже на ранних стадиях заболевания. Вскоре развивается тяжелый миоклони-ческий синдром, который нередко затушевывает присоединившуюся атаксию. Описана транзиторная корковая слепота. В терминальной стадии развивается тяжелая деменция, больные прикованы к постели. На ЭЭГ - эпилептическая активность в виде комплексов «спайк-медленная волна» и «полиспайк-медленная волна», особенно в затылочных областях. В диагностике большое значение придают обнаружению телец Лафоры в биоптате кожи в области предплечья (при световой микроскопии). Летальный исход наступает через несколько лет от начала болезни.

Gm_2-ганглиозидоз (болезнь Тея-Сакса)

Gm_2-ганглиозидоз (болезнь Тея-Сакса) наследуется по аутосомно-рецессивному типу и дебютирует на 1-м году жизни с задержки психического развития, в неврологическом статусе выявляют прогрессирующую генерализованную гипотонию, слепоту, утрату всех произвольных движений. Гипотония сменяется спастичностью и опистотонусом, развиваются эпилептические генерализованные и парциальные миоклонические приступы, гелолепсия. При осмотре глазного дна выявляют симптом «вишневой косточки». Больные умирают на 2-3-м году жизни.

Цероидный липофусциноз

Цероидный липофусциноз характеризуется отложением липопигментов в ЦНС, гепатоцитах, сердечной мышце, сетчатке. Выделяют несколько типов цероидного

липофусциноза: инфантильный, поздний инфантильный, ранний ювенильный (или промежуточный), ювенильный, взрослых. При всех вариантах центральным проявлением является прогрессирующая миоклонус-эпилепсия. Электронная микроскопия кожи и лимфоцитов выявляет характерные профили в виде отпечатков пальцев.

Сиалидоз

• Миоклонус с «вишневой косточкой» относится к сиалидозу I типа. В основе заболевания лежит дефицит нейроаминидазы (тип наследования - аутосомно-рецессивный). Заболевание начинается между 8и15 годами. Основные симптомы: нарушения зрения, миоклонии и генерализованные эпилептические приступы. Миоклонус наблюдают в покое, он усиливается при произвольных движениях и при прикосновении. Сенсорная стимуляция провоцирует развитие массивных билатеральных миоклоний. Наиболее типичным симптомом является мио-клонус мимической мускулатуры: спонтанный, нерегулярный, с преимущественной локализацией вокруг рта. Лицевой миоклонус сохраняется во время сна. Характерна атаксия. На глазном дне - симптом «вишневой косточки», иногда - помутнение стекловидного тела. Течение прогрессирующее. На ЭЭГ - комплексы «спайк-медленная волна», совпадающие с генерализованными миоклониями.

• Другая редкая форма сиалидоза - галактосиа-лидоз. Проявляется недостаточностью галакто-зидазы (определяют в лимфоцитах и фибробла-стах), что проявляется умственной отсталостью, ангиокератомой, хондродистрофией и низкорос-лостью, эпилептическими приступами и миокло-ническим гиперкинезом.

Болезнь Гоше

Болезнь Гоше известна в трех формах: инфантильной (тип I), ювенильной (тип II) и хронической (тип III). Именно III тип иногда может проявляться прогрессирующей миоклонус-эпилепсией, а также спленомегалией, снижением интеллекта, мозжечковой атаксией, пирамидным синдромом. На ЭЭГ - эпилептическая активность в виде комплексов «поли-спайк-медленная волна», в отдельных случаях увеличивается амплитуда ССВП. В биоптатах различных органов, лимфоцитах и костном мозге обнаруживают накопления глюкоцереброзида.

5.6.5.2. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЗЖЕЧКА, МОЗГОВОГО СТВОЛА И СПИННОГО МОЗГА (СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНЫЕ ДЕГЕНЕРАЦИИ)

Болезнь Унферрихта-Лундборга

Болезнь Унферрихта-Лундборга - наиболее известная форма так называемых прогрессирующих миоклонус-эпилепсий. Детально исследованы 2 популяции больных

этой болезнью: в Финляндии (этот вариант миоклонуса недавно назван балтийским мио-клонусом) и в марсельской группе (синдром Рамзая

Ханта, также называемый средиземноморским мио-клонусом). Оба варианта обладают схожей клинической картиной, возрастом начала болезни и типом наследования (аутосомно-рецессивный). Примерно в 85% случаев болезнь начинается на 1-2-й декаде жизни (6-15 лет). Основные синдромы - миоклони-ческий и эпилептический. Эпилептические приступы чаще носят клонико-тонико-клонический характер. Акционный миоклонус постепенно прогрессирует и становится основным дезадаптирующим фактором. Миоклонус может трансформироваться в приступ. Также возможны слабо выраженная атаксия и медленно прогрессирующее снижение интеллекта. Другие неврологические симптомы не характерны.

Атаксия Фридрейха

Атаксия Фридрейха, помимо других симптомов, может проявляться и миоклоническим синдромом. Заболевание начинается до завершения пубертата (в среднем 13 лет), типичны медленно прогрессирующая атаксия (сенситивная, мозжечковая или смешанная), пирамидный синдром, дисбазия, дизартрия, нистагм и соматические нарушения (кардиомиопа-тия, СД, деформации скелета, в том числе стопа Фридрейха).

5.6.5.3. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ

Болезнь Вильсона-Коновалова

Болезнь Вильсона-Коновалова часто развивается в молодом возрасте на фоне симптомов печеночной дисфункции и проявляется полиморфными неврологическими (различные варианты тремора, хореи, дистонии, акинетико-ригидного синдрома, миокло-нуса), психическими и соматическими (геморрагический синдром) расстройствами. Исследование мед-но-белкового обмена и выявление кольца Кайзера-Флейшера позволяют поставить правильный диагноз.

Торсионная дистония

Торсионная дистония довольно часто сочетается с миоклонусом (как и с тремором), но особенно характерно такое сочетание для симптоматической миокло-нической дистонии (болезнь Вильсона-Коновалова, постэнцефалитический паркинсонизм, лизосомные болезни накопления, отставленная постаноксическая дистония и др.) и наследственного синдрома дисто-нии-миоклонуса.

Болезнь Галлервордена-Шпатца

Болезнь Галлервордена-Шпатца - редкое семейное заболевание, начинающееся в детстве (до 10 лет) и характеризующееся прогрессирующей дисбазией (деформация стоп и медленно нарастающая ригидность в конечностях), дизартрией и деменцией. У

50% больных обнаруживают те или иные гиперкинезы (хорею, дистонию, миоклонус). В отдельных случаях описаны спастичность, эпилептические приступы, пигментный ретинит, атрофия зрительного нерва. На КТ или МРТ - картина поражения бледного шара в связи с накоплением железа («глаза тигра»).

Кортикобазальная дегенерация

Кортикобазальная дегенерация относится к заболеваниям, при которых миоклонус считают довольно типичным симптомом. Прогрессирующий акинетико-ригидный синдром у больного зрелого возраста, сопровождающийся непроизвольными движениями (миоклонус, дистония, тремор) и латерализован-ной корковой дисфункцией (апраксия конечности, синдром чужой руки, расстройства сложных видов чувствительности) позволяют заподозрить кортико-базальную дегенерацию. В основе заболевания лежит асимметричная лобно-теменная атрофия, иногда выявляемая на КТ или МРТ.

Некоторые заболевания, проявляющиеся деменци-ей, например БА, и особенно болезнь Крейтцфельда-Якоба, могут сопровождаться миоклонусом. В первом случае на первый план в клинической картине выходит деменция несосудистого типа, а во втором - деменция и миоклонус возникают на фоне других прогрессирующих неврологических синдромов (пирамидный, мозжечковый, эпилептический и др.) и характерных изменений ЭЭГ (три- и полифазная активность острой формы с амплитудой до 200 мкв, возникающая с частотой 1,5-2 Гц).

5.6.5.4. ВИРУСНЫЕ ЭНЦЕФАЛИТЫ

Вирусные энцефалиты, особенно энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса, подострый склерозирующий энцефалит, энцефалит Экономо и арбовирусный энцефалит, часто сопровождаются (наряду с другими неврологическими проявлениями) еще и миоклонусом, который является довольно характерным элементом их клинической картины.

5.6.5.5. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Метаболические энцефалопатии при заболеваниях печени, поджелудочной железы, почек, легких, помимо расстройств сознания, часто проявляются такими симптомами, как тремор, миоклонус, эпилептические приступы. Негативный миоклонус (астериксис) в высшей степени характерен для метаболических энцефа-лопатий, в этих случаях он обычно двусторонний и иногда возникает во всех конечностях (и даже в нижней челюсти). Астериксис может иметь как корковое, так и подкорковое происхождение.

Особую группу метаболических энцефалопатий составляют некоторые митохондриальные заболевания, сопровождающиеся миоклонусом, - синдромы MERRF и MELAS.

Синдром MERRF

Синдром MERRF наследуется по митохондриальному типу. Возраст начала заболевания варьирует от 3 до 65 лет. Наиболее типичные проявления - синдром прогрессирующей миоклонус-эпилепсии, к которому присоединяются мозжечковая атаксия и деменция. В остальном клиническая картина отличается полиморфизмом: нейросенсорная глухота, мио-патические симптомы, атрофия зрительных нервов, спастичность, периферическая невропатия, сенсорные нарушения. Тяжесть течения также чрезвычайно вариабельна. На ЭЭГ отмечают аномальную основную активность (80%), комплексы «спайк-медленная

волна», «полиспайк-медленная волна», диффузные медленные волны, фотосенситивность. Выявляют гигантские ССВП. При КТ или МРТ обнаруживают диффузную атрофию коры, изменения белого вещества разной степени выраженности, кальцификаты базальных ганглиев и фокальные корковые очаги пониженной плотности. Исследование биоптата скелетных мышц позволяет выявить характерный пато-морфологический признак - «разорванные» красные волокна. При биохимическом анализе обнаруживают повышение уровня лактата.

Синдром MELAS

Синдром MELAS обусловлен точечными мутациями митохондриальной ДНК. Первые признаки заболевания появляются чаще всего в возрасте 6-10 лет. Одним из важнейших симптомов является непереносимость физических нагрузок (после них резко ухудшается самочувствие, появляются мышечная слабость и иногда миалгии). Характерны напоминающие мигрень головные боли с тошнотой и рвотой. Другой необычный и характерный симптом - инсуль-топодобные эпизоды с головной болью, очаговой неврологической симптоматикой (парезы и параличи конечностей и мышц, иннервируемых ЧН, коматозные состояния), они провоцируются лихорадкой, интеркуррентными инфекциями и склонны к рецидивам. Их причина - острая недостаточность энергетических ресурсов в клетках и, как следствие, высокая чувствительность к потенциальным токсическим влияниям (метаболические инсульты). Характерны эпилептические приступы (парциальные и генерализованные судорожные), миоклонус, атаксия. По мере прогрессирования заболевания развивается демен-ция. В целом картина очень полиморфна и вариабельна у отдельных больных. Миопатический синдром также вариабелен и обычно слабо выражен. При биохимическом исследовании крови обнаруживают лактат-ацидоз, а при морфологическом исследовании биоптата скелетных мышц - симптом «рваных» красных волокон.

5.6.5.6. ТОКСИЧЕСКИЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Токсические энцефалопатии, проявляющиеся, помимо других симптомов, миоклонусом, могут развиться при отравлениях (висмутом, ДДТ) или

применении/передозировке некоторых лекарственных препаратов (антидепрессантов, анестетиков, лития, антиконвульсантов, леводопы, ингибиторов МАО, нейролептиков).

5.6.5.7. ЭНЦЕФАЛОПАТИИ, ВЫЗВАННЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Энцефалопатии, вызванные воздействием физических факторов, также могут проявляться типичным миоклоническим синдромом.
• Постгипоксическая энцефалопатия (синдром Лэнца-Эдамса) характеризуется интенцион-ными и акционными миоклониями, иногда в сочетании с дизартрией, тремором и атаксией. В выраженных случаях больной освобождается от миоклонуса только в положении полного расслабления лежа, любые попытки движения приводят к «взрыву» генерализованных мио-

клоний, лишающих всякой возможности самостоятельного передвижения и самообслуживания. Препаратом выбора является клоназепам, причем хороший эффект от данного препарата считают одним из подтверждений диагноза. • Миоклонус при тяжелой ЧМТ может быть как единственным ее последствием, так и сочетаться с другими неврологическими и психопатологическими расстройствами.

5.6.5.8. ФОКАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Фокальные поражения ЦНС (в том числе дентато-оливарные, вызывающие палатинный миоклонус) разной этиологии (инсульт, стереотаксическое вмешательство, опухоль), помимо миоклонуса, сопровождаются отчетливой сопутствующей неврологической симптоматикой и соответствующими данными анамнеза, что облегчает диагностику.

5.6.5.9. СПИНАЛЬНЫЙ МИОКЛОНУС

Спинальный миоклонус характеризуется локальным распределением, стабильностью проявлений, независимостью от экзогенных и эндогенных влияний, развивается он при разнообразных поражениях спинного мозга.

5.6.6. Другие миоклонические синдромы

В завершение описания миоклонуса целесообразно упомянуть еще несколько чрезвычайно своеобразных синдромов, редко упоминаемых в отечественной литературе.

5.6.6.1. ПАЛАТИННЫЙ МИОКЛОНУС

Палатинный миоклонус (миоклонус мягкого нёба, велопалатинный миоклонус, нистагм мягкого нёба, тремор мягкого нёба) - одно из проявлений миоритмии. Может наблюдаться изолированно в виде ритмичных (1-3 в с) сокращений мягкого нёба либо в сочетании с аналогичными ритмичными миоклониями, почти не отличимыми от

тремора, в языке, нижней челюсти, гортани, диафрагме и дистальных отделах рук (классическая миорит-мия). Миоритмия - ритмический миоклонус, отличающийся от тремора (паркинсонического) главным образом низкой частотой (1-3 Гц) и характерным распределением. Иногда наряду с велопалатинным миоклонусом наблюдают вертикальный окулярный миоклонус («качание»), этот синдром называют оку-ло-палатинным миоклонусом. Миоритмия исчезает во время сна (иногда патологические движения заметны и во сне). Миоритмия без палатинного миоклонуса встречается редко. Изолированные миоклонии мягкого нёба могут быть либо идиопатическими, либо симптоматическими (опухоли в области мозжечка и мостомозжечкового угла, инсульт, энцефаломиелит, травма). Идиопатический миоклонус чаще исчезает во время сна, наркоза и в коматозном состоянии. Симптоматический миоклонус мягкого нёба более устойчив в этих состояниях. Самые частые причины генерализованной миоритмии - сосудистые поражения ствола мозга и мозжечковая дегенерация, связанная с алкоголизмом либо с синдромом мальабсорбции.

5.6.6.2. ОПСОКЛОНУС

Опсоклонус (синдром «танцующих глаз») - миоклонический гиперкинез глазодвигательных мышц, проявляющийся быстрыми толчкообразными хаотичными, преимущественно горизонтальными, движениями глазных яблок. Может наблюдаться беспорядочная смена горизонтальных, вертикальных, диагональных, круговых и маятникообразных движений разной частоты и амплитуды. Согласно некоторым наблюдениям, опсоклонус сохраняется во сне, усиливаясь при пробуждении, его часто ошибочно принимают за нистагм, который отличается от опсоклонуса наличием 2 фаз: медленной и быстрой. Опсоклонус указывает на органическое поражение мозжечково-стволовых связей и нередко сопровождается генерализованными миоклониями, атаксией, интенционным тремором, гипотонией и т.д. Основные этиологические факторы - вирусный энцефалит, РС, опухоли ствола мозга и мозжечка, паранеопластические синдромы (особенно у детей), травмы, метаболические и токсические энцефалопатии (препараты, токсины, некетотическая гипергликемия).

5.6.6.3. НЕГАТИВНЫЙ МИОКЛОНУС

Негативный миоклонус («порхающий» тремор, астериксис, флэппинг) внешне напоминает тремор. Однако в его основе лежат не активные сокращения мышцы, а, напротив, периодические падения тонуса постуральных мышц с биоэлектрическим «молчанием» в эти моменты. Астериксис чрезвычайно характерен для метаболических энцефалопатий при заболеваниях печени, почек, легких и т.д. В таких случаях он обычно носит двусторонний характер. Редко астерексис может быть признаком локального поражения мозга (кровоизлияния в таламус, теменную долю и др.), проявляясь в таких случаях с одной стороны. Астериксис легче всего обнаруживается при вытягивании рук вперед.

5.6.6.4. СТАРТЛ-СИНДРОМ

Стартл-синдром объединяет группу заболеваний, характеризующихся усиленной стартл-реакцией (вздрагиванием) в ответ на неожиданные внешние стимулы (чаще слуховые и тактильные).

5.6.6.5. ПСИХОГЕННЫЙ МИОКЛОНУС

Психогенный миоклонус характеризуется острым началом, вариабельностью частоты, амплитуды и распределения миоклоний. Имеют место и другие несоответствия типичному органическому миокло-нусу (например, отсутствие падений и повреждений, несмотря на выраженную неустойчивость и колебания тела, и т.п.), спонтанные ремиссии, уменьшение гиперкинеза при отвлечении внимания, усиление и уменьшение гиперкинеза под влиянием внушения, психотерапии или в ответ на введение плацебо, наличие других психогенных двигательных, психических расстройств.

5.6.7. Лечение миоклонуса

При корковых миоклониях наиболее эффективны вальпроаты (до 1,2 г/сут), клоназепам (2-15 мг/сут), высокие дозы пирацетама (до 4,8 г/сут), леветираце-там (1-3 г/сут), примидон (500-750 мг/сут).

При подкорковых миоклониях применяют клона-зепам, холинолитики.

При спинальных миоклонии могут быть эффективны - клоназепам (2-6 мг/сут), леветирацетам, карбамазепин, тетрабеназин, ботулотоксин.

5.7. ТИКИ

Тики в типичных случаях - короткие, относительно элементарные, стереотипные, нормально скоординированные, но неуместно совершаемые движения, которые могут подавляться усилием воли на короткий период времени, что достигается ценой нарастающего эмоционального напряжения и дискомфорта.

Термин «тик» в практической неврологии нередко употребляют как феноменологическое понятие для обозначения любых избыточных и малопонятных движений, особенно при лицевой локализации диски-незий. Такая расширительная трактовка тика неправомерна, так как создает лишь путаницу в терминологии. В ряду известных гиперкинетических синдромов (хорея, миоклонус, дистония, тремор и др.) тик является самостоятельным феноменом и в типичных случаях характеризуется четко очерченными клиническими проявлениями, знание которых достаточно надежно защищает врача от диагностических ошибок. Тем не менее синдромальная диагностика тиков иногда весьма сложна в силу их феноменологического сходства с хореическими движениями или миоклоническими подергиваниями, а в части случаев и с дистоническими или компульсивными движениями. Иногда тики ошибочно диагностируют при стереотипиях, привычных телесных манипуляциях, гиперактивном поведении, стартл-синдроме. Поскольку диагностика тиков всегда исключительно клиническая, целесообразно остановиться подробнее на их характерных чертах.

5.7.1. Классификация и этиология

• Первичные (идиопатические): спорадические или семейные тикозные гиперкинезы.

◊ Транзиторные тики.

◊ Хронические тики (моторные или вокальные).

◊ Хронические моторные и вокальные тики (синдром Туретта).

• Вторичные тики (туреттизм).

◊ При наследственных заболеваниях (хорея Гентингтона, нейроакантитоз, болезнь Галлер-вордена-Шпатца, торсионная дистония и др.).

◊ При приобретенных заболеваниях [ЧМТ, инсульт, эпидемический энцефалит, нарушения развития (аутизм, нарушение психического созревания), интоксикации (угарным газом), ятрогенные (нейролептики, психостимуляторы, антиконвульсанты, леводопа)].

5.7.2. Первичные (идиопатические) тики

Транзиторными тиками принято обозначать состояние, когда одиночные или множественные тики наблюдают по меньшей мере 2 нед, но не более 1 года. Тики проявляются не только соответствующими движениями (моторные тики), но и

определенной голосовыми феноменами продукцией (вокальные тики). Как моторные, так и вокальные тики, в свою очередь, подразделяются на простые и сложные.

• Простые моторные тики - короткие изолированные движения, такие как моргание, подергивания головой или плечом, наморщивание лба и тому подобные элементарные движения.

• Сложные *(complex)* моторные тики проявляются более сложно построенными и координированными движениями в виде серии сцепленных движений, напоминающих пластическое действие или еще более сложное ритуальное поведение.

• Простые вокальные тики включают звуки типа хрипения, хрюканья, мычания, сопения, фырканья и тому подобных или выкрики отдельных звуков и взвизгивания.

• Сложные вокальные тики имеют лингвистический смысл и содержат полные или усеченные слова и, кроме того, включают такие голосовые феномены, как эхо- и копролалия. Эхолалия - повторение больным слов или фраз, произнесенных другим человеком (повторение говорящим своего последнего слова получило название палилалии). Копролалия - выкрикивание или произнесение непристойных или нецензурных слов (из лексикона ненормативной лексики).
Моторные тики вначале обычно проявляются единичными движениями в лице (единичные тики), с течением времени они начинают возникать во многих регионах тела (множественные тики). Некоторые больные описывают продромальные ощущения дискомфорта в той или иной части тела (сенсорные тики), от которых они пытаются избавиться, совершая тикозное движение этой частью тела.

Двигательный рисунок тикозного гиперкинеза весьма специфичен, и его трудно спутать с каким-либо другим гиперкинетическим синдромом. Течение заболевания также отличается не менее характерными особенностями. Прежде всего возникновение тиков характерно для первого десятилетия жизни, причем большинство детей заболевают в возрасте 5-6 лет (хотя возможны вариации от 3-4 до 14-18 лет). В возрастной периодизации детства этот этап носит название психомоторного развития. Нарушение созревания психомоторной сферы считается одним из факторов, способствующих возникновению тиков.

Вначале тики появляются незаметно для самого ребенка и родителей. Лишь по мере того как они фиксируются в поведении, на них начинают обращать внимание родители и воспитатели. Длительное время тикозные движения не причиняют детям никаких неудобств и не тяготят их. Ребенок удивительным образом «не замечает» своих тиков. Как правило, непосредственным поводом для обращения к врачу служат опасения родителей.

Наиболее типично начало тиков в области лица, особенно характерна локализация в районе круговых мышц глаз и рта. Тикозные движения заключаются в усиленном

моргании (самый частый вариант дебюта тиков), подмигивании, прищуривании, наморщивании лба и т.п. Могут наблюдаться подергивания угла рта («ухмылки»), крыльев носа, нахмуривания, вытягивание губ, оскаливание, стискивание зубов, облизывание губ, высовывание языка и т.д. При другой локализации тиков они проявляются движениями шеи (повороты головы, ее запрокидывание и другие, более сложные изгибы мышц плечевого пояса), а также мышц туловища и конечностей. Здесь следует заметить, что у некоторых больных тики проявляются более медленными, можно сказать, «тоническими» движениями, которые напоминают дистонию и даже обозначаются специальным термином - «дистони-ческие тики». Существует и другой вариант тиков, который мы в свое время назвали быстрыми тиками; они проявляются быстрыми, иногда стремительными движениями (передергивания плечами, встряхивания, короткие отрывистые движения по типу вздрагивания, отведения, приведения, толчкообразные движения в мышцах шеи, туловища, рук или ног). Сложные моторные тики иногда напоминают действия, такие, например, как отбрасывание волос со лба, высвобождение шеи из тугого воротничка или более сложное моторное поведение, в котором тикозные движения трудно вычленить из компульсивного поведения, поражающего своей странной и вычурной пластикой, иногда эпатирующей и приковывающей к себе внимание. Последнее особенно характерно для синдрома Туретта.

В основе любого тика, простого или сложного, лежит участие нескольких функционально связанных мышц, поэтому двигательный акт при тике выглядит как целесообразное действие. В отличие от других классических форм насильственных движений (хорея, баллизм, миоклонус и т.д.) тикозные движения отличаются гармоничной скоординирован-ностью, которая в норме присуща произвольным движениям. По этой причине тики меньше нарушают двигательное поведение и социальную адаптацию по сравнению с другими гиперкинезами (социальная дезадаптация при синдроме Туретта связана с другими специфическими проявлениями этого синдрома или тяжелыми коморбидными расстройствами). Тики часто похожи на естественные по своему происхождению, но утрированные по своей выразительности и неадекватные месту и времени (неуместные) жесты. Этому соответствует и ряд других фактов: достаточно высокий волевой контроль над тиками, способность к замещению (в случае необходимости) привычного тикозного движения совсем другим двигательным актом, способность к быстрому и точному воспроизведению тиков.

Течение тиков настолько своеобразно, что несет в себе важнейшую диагностическую информацию. Напомним, что в тех случаях, когда больные хорошо помнят начало заболевания, они обычно указывают на лицевые тики как на первый симптом болезни. В дальнейшем гиперкинез постепенно обрастает другими тикозными движениями, исчезая в одних и появляясь в других мышечных группах. Например, тики могут начаться ввиду учащенного моргания, которое, периодически возобновляясь,

держится 2-3 мес, а затем спонтанно проходит, но на смену ему появляется периодическое движение углом рта или языком (головой, рукой и т.д.), которое, в свою очередь, продержавшись какое-то время (недели, месяцы), сменяется новыми тикозными движениями. Такая поэтапная миграция тикозных движений по различным мышечным группам с периодической сменой локализации гиперкинеза и его двигательного рисунка очень характерна и имеет важное диагностическое значение. На каждом этапе болезни, как правило, доминирует 1 или 2 тикозных движения и отсутствуют (или возникают гораздо реже) те движения, которые наблюдались на предыдущем этапе. Относительно более стойкой является лицевая локализация тиков. Таким образом, расстройство не только дебютирует с мышц лица, но и в известном смысле «предпочитает» их другим сегментам тела.

Хронические тики (моторные или вокальные). Появившись в детском возрасте, болезнь склонна к длительному (иногда в течение всей жизни) течению с волнообразными обострениями и ремиссиями: периоды выраженных тиков чередуются с периодами их полной или частичной ремиссии. Тики, периодически проявляющиеся свыше 12 мес, называют хроническими моторными или вокальными тиками. Иногда тики спонтанно прекращаются в пубертатном или постпубертатном периоде. Если же они не проходят в этот критический период, то обычно сохраняются неопределенно долгое время. Тем не менее преобладающей тенденцией является, по-видимому, улучшение состояния. Спустя много лет примерно треть болеющих все же освобождается от тиков, другая треть отмечает определенное улучшение своего состояния, оставшаяся часть пациентов отмечает относительно стационарное течение тикозного гиперкинеза. Тики обычно усиливаются под влиянием психотравмирую-щих ситуаций, стрессов, длительного эмоционального напряжения и, напротив, уменьшаются в ситуации эмоционального комфорта, релаксации и исчезают во время сна.

5.7.2.1. СИНДРОМ ТУРЕТТА (ХРОНИЧЕСКИЕ МОТОРНЫЕ И ВОКАЛЬНЫЕ ТИКИ)

Если раньше идиопатические тики и синдром Туретта рассматривались как заболевания, имеющие принципиально разную природу, то сегодня многие неврологи склонны считать их разными проявлениями одного и того же страдания. Недавно клиническими критериями синдрома Туретта были такие проявления, как копролалия и так называемые аутоагрессивные тенденции в поведении (тики в виде нанесения ударов по окружающим предметам и, чаще, по своему телу). В настоящее время установлено, что копролалия может иметь транзиторный характер и возникает менее чем у половины больных с синдромом Туретта. Современные диагностические критерии синдрома Туретта следующие.

• Наличие множественных моторных тиков плюс один или более вокальных тиков в течение некоторого времени (не обязательно одновременно).

• Многократное появление тиков в течение дня, обычно сериями, почти каждый день за период более чем 1 год. В это время не должно быть свободных от тика эпизодов длительностью более 3 последовательных месяцев.

• Заметный дистресс или значительное ухудшение социальной, профессиональной или иной деятельности больного.

• Начало заболевания в возрасте до 18 лет.

• Выявленные нарушения не могут быть объяснены влиянием каких-либо веществ или общего заболевания.

В последние годы указанные диагностические критерии (DSM-4) дополнены критериями достоверного и вероятного синдрома Туретта. Достоверный диагноз соответствует вышеперечисленным диагностическим требованиям. Диагноз синдрома Туретта считается вероятным, если тики не меняются со временем и имеют упорное и монотонное течение либо больной не соответствует первому пункту вышеуказанных диагностических требований.

Важная особенность клинических проявлений синдрома Туретта заключается также в том, что он очень часто сочетается с определенными нарушениями поведения, перечень которых включает обсессивно-компульсивные расстройства, синдром минимальной мозговой дисфункции (гиперактивное поведение, синдром дефицита внимания), импульсивность, агрессивность, тревожные, фобические и депрессивные расстройства, самоповреждения, низкую фрустраци-онную толерантность, недостаточную социализацию и низкую самооценку. Обсессивно-компульсивные расстройства отмечают почти у 70% больных, их рассматривают как одно из самых частых коморбид-ных нарушений. Почти у каждого второго больного с синдромом Туретта выявляют синдром дефицита внимания с гиперактивностью, с такой же частотой отмечают самоповреждения. Некоторые исследователи считают, что указанные коморбидные нарушения поведения являются не чем иным, как фенотипиче-ским проявлением синдрома Туретта, большинство случаев которого развивается на фоне наследственной предрасположенности. Считают, что синдром Туретта встречается намного чаще, чем диагностируется, и что в популяции преобладают больные со слабовыражен-ными и недезадаптирующими проявлениями болезни. Допускают также, что поведенческие нарушения могут быть единственным проявлением синдрома Туретта.
В отличие от навязчивых движений желание осуществить тик либо плохо осознается вообще, либо осознается не как патологическое явление, а как физиологическая потребность и без той личностной аранжировки, которая характерна для соответствующей психопатии. В отличие от тиков, компульсии сопровождаются обсессиями и часто осуществляются в виде ритуалов. Важно отметить, что коморбидными по отношению к тикам расстройствами являются истинные

обсессивно-компульсивные нарушения. Более того, у некоторых больных с синдромом Туретта тики и компульсии представляют единый поведенческий феномен, проявляющийся яркой и необычной клинической картиной, в которой не всегда легко вычленить ее основные составляющие элементы.

5.7.3. Вторичные тики (туреттизм)

Этот вариант тикозного синдрома наблюдают гораздо реже первичных форм, он возможен как при наследственных (хорея Гентингтона, нейроаканцитоз, болезнь Галлервордена-Шпатца, торсионная дисто-ния, хромосомные аномалии и др.), так и приобретенных (ЧМТ, инсульт, энцефалит, нарушения развития, интоксикации, ятрогенные формы) заболеваниях.

В этих случаях наряду с типичными клиническими проявлениями основного заболевания (например, хореи Гентингтона, дистонии, нейролептического синдрома и т.д.) имеют место феномен вокализации и тикозные движения (в дополнение к основному гиперкинезу или к другим неврологическим проявлениям). Основным методом диагностики тиков также является их клиническое распознавание.

5.7.4. Лечение тиков

При простых тиках, появившихся в детском возрасте, лечение необходимо начинать с психопедагогической коррекции, направленной на адаптацию ребенка в семье и школе. Важно, чтобы в лечении детей и подростков принимали участие не только врачи, но и родители, учителя, воспитатели. Психотерапия также может быть полезна в этих ситуациях, хотя ее эффективность невысока. Фармакологическое лечение тиков назначается в том случае, если гиперкинез или поведенческие расстройства начинают оказывать дезадаптирующее влияние на повседневную жизнь.

Для коррекции синдрома нарушения внимания и гиперактивности применяют ноотропы, для лечения синдрома навязчивых состояний - антидепрессанты, ингибирующие обратный захват серотонина (флуоксе-тин, сертралин, флувоксамин, циталопрам).

5.8. АТЕТОЗ

Термин «атетоз» в настоящее время употребляют редко. По мнению большинства авторов, он отражает не какую-то самостоятельную форму гиперкинеза, а всего лишь дистальную форму дистонии, часто встречающуюся при детском церебральном параличе. Двойной атетоз - устаревшее название болезни, при которой гиперкинез носит дистонический характер.

5.9. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторные и инструментальные исследования при гиперкинетических синдромах прежде всего

Таблица 5.6. Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения тиков и синдрома Туретта

Название препарата	**Суточные дозы**	**Побочные эффекты**	**Особые рекомендации**
Рисперидон	0,25-6 мг/сут на ночь или разделить на 2-3 приема	Тардивная дистония, головокружение, седация, акатизия, риск экстрапидных расстройств	Начинать с 0,25 мг на ночь, повышать каждые 3 дня на 0,25 мг до достижения эффекта. Не превышать 6 мг/сут (риск экстрапирамидных расстройств)
Галоперидол	0,25-5 мг 2-3 раза в день (взрослые) 0,05-0,0075 мг/кг 2-3 раза в день (дети)	Седация, тардивная дистония, экстрапирамидный синдром, злокачественный нейролептический синдром, галакторея, акатизия	
Оланзапин	2,5-20 мг/сут	Увеличение веса, экстрапирамидный синдром, седация, тардивная дистония, злокачественный нейролептический синдром, СД	Контроль экстрапирамидного синдрома и уровня глюкозы
Пимозид	1-10 мг/сут	Риск аритмий, увеличение веса, экстрапирамидный синдром, седация, тардивная дистония	Контроль ЭКГ (возможно увеличение интервала *Q-T*). Преимущественно для лечения тиков при синдроме Туретта
Кветиапин	25-800 мг/сут	Увеличение веса, головокружение, сонливость, гипотензия, экстрапирамидный синдром	-
Тиаприд	50-500 мг/сут	Сонливость, слабость, апатия, психомоторное возбуждение, головокружение, экстрапирамидный синдром	-
Арипипразол	2,5-15	Седация, повышение аппетита, увеличение веса. Риск экстрапирамидного синдрома незначительный	-
Клонидин	0,05-0,6 мг 1-2 раза в день	Седация, гипотензия, рикошетное повышение АД при отмене	Начинать с низких доз, контролировать АД
Тетрабеназин	25 мг/сут	Депрессия, паркинсонизм, сонливость, злокачественный нейролептический синдром, ОГ	-
Клоназепам (или другие бензодиазепины)	0,5-6 мг/сут	Седация, снижение концентрации внимания	Не используется в качестве первой линии терапии

направлены на разграничение первичных и вторичных форм. Учитывая огромный круг заболеваний, при которых возможны гиперкинетические синдромы, могут потребоваться самые различные исследования. Так, в случае необходимости проводят токсикологическое исследование крови и мочи, определяют уровень церулоплазмина в сыворотке крови, уровень тирео-идных и других гормонов, титры вирусных антител,

содержание лактата и пирувата в сыворотке крови, исследования ликвора, офтальмологическое, генетическое и электрофизиологическое исследования (ЭЭГ, ЭМГ, ВП и потенциалы разных модальностей, ТМС), стабилографию, нейровизуализацию, нейропсихоло-гическое тестирование; биопсию мышц, нерва, кожи, слизистых оболочек и даже ткани мозга.

5.10. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Необходимо лечение основного заболевания. Впрочем широко применяют и симптоматическую терапию, которая во многих случаях является единственно доступным методом лечения. В зависимости от типа гиперкинеза используют нейролептики, типичные и атипичные бензодиазепины, β-адреноблокаторы, миорелаксанты, препараты лево-допы, антихолинергические и другие препараты, а также антиоксиданты, нейропротекторы, ноотроп-ные и общеукрепляющие средства. Используются все формы нелекарственной терапии, в том числе нейрохирургические методы. При локальных формах дистонии широко применяют ботулинический нейро-токсин внутримышечно. Продолжительность эффекта составляет около 3 мес. Курсы повторяют до 3-4 раз.

Список литературы

1. Голубев В.Л., Вейн А.М. Неврологические синдромы. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 736 с.

2. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства. М.: МЕДпресс-инфо, 2002. 606 с.

3. Burn D.J. Oxford Textbook of Movement Disorders. Oxford University Press, 2013. 361 p.

4. Fahn S., Jankovic J. Principles and practice of movement disorders. Elsevier, 2007. 672 p.

5. Watts R.L., Koller W.C. Movement disorders. Neurologic principles and practice. McGraw-Hill, 2004. 994 p.

6. Wolters E., Baumann C. Parkinson Disease and other movement disorders. VU University Press, 2014.

Источник KingMed

Глава 6. Функциональная нейрохирургия

А.А. Томский, А.А. Гамалея, Э.Д. Исагулян, А.В. Декопов, О.Е. Мачевская, А.Г. Меликян, Д.И. Пицхелаури

Функциональная нейрохирургия - современный, активно развивающийся раздел нейрохирургии, находящийся на стыке целого ряда специальностей: нейрохирургии, неврологии, реабилитологии, психиатрии. Предметом интереса функциональной нейрохирургии являются различные заболевания и патологические состояния нервной системы, включающие расстройства движений, тяжелые болевые синдромы, эпилепсию. В последние годы получили новое развитие психиатрическая нейрохирургия, а также нейрохирургическое лечение целого ряда соматических заболеваний: рефрактерной стенокардии, критической ишемии нижних конечностей, диабетической ангиопатии и других заболеваний.

6.1. НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ

6.1.1. Болезнь Паркинсона

Задачами функциональной нейрохирургии при болезни Паркинсона (БП) являются снижение тяжести двигательных симптомов, коррекция осложнений длительной терапии препаратами леводопы, расширение возможностей фармакотерапии и реабилитации пациентов, а также долгосрочное улучшение качества жизни пациентов.

Показания для нейрохирургического лечения при БП: выраженные инвалидизи-рующие моторные флуктуации и/или лекарственные дискинезии, резистентные к консервативной терапии; выраженный резистентный к терапии тремор; индивидуальная непереносимость препаратов леводопы вследствие выраженных соматических побочных эффектов [44].

В настоящее время наиболее эффективным методом нейрохирургического лечения БП признана нейростимуляция (англ. *deep brain stimulation - DBS).* Первые результаты использования нейростимуляции (НС) при БП опубликовал A.L. Benabid в 1987 г. НС осуществляется с помощью автономных имплантируемых систем. Воздействие ограниченного и направленного электрического поля обеспечивает недеструктивное обратимое регулируемое изменение активности структур головного мозга либо прерывание патологических связей в области имплантированного электрода. При БП предполагается, что высокочастотная НС подавляет патологическую активность нейронов субталамического ядра и внутреннего сегмента бледного шара, возникающую вследствие устранения тормозного влияния дофаминергических структур.

Основной хирургической мишенью при БП является субталамическое ядро (STN). Электрод для НС имплантируется в сенсомоторную область STN, расположенную в

дорсолатеральной части ядра. Также применяется НС внутреннего сегмента бледного шара (GPi).

6.1.1.1. КРИТЕРИИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ НС STN И НС GPI

1. Длительность БП более 5 лет, при которой диагноз БП уже достоверен. НС при таких нейродегенеративных заболеваниях, как мультисистемная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич, деменция с тельцами Леви и др., неэффективна.

2. Клинически значимая тяжесть симптомов БП, вызывающая социальную и бытовую дезадаптацию пациента (стадия БП ≥3 баллов по шкале Хен-Яр).

3. Высокая чувствительность основных паркинсо-нических симптомов к препаратам леводопы - снижение балла по III части шкалы UPDRS не менее чем на 50% и удовлетворительная двигательная активность пациента в ON-состоянии (70% и выше по шкале Schwab and England).

4. Возраст (лучшие результаты у пациентов до 65 лет).

5. Отсутствие тяжелых соматических заболеваний, коагулопатий.

6. Отсутствие деменции, тяжелой депрессии, суицидальных мыслей, алкогольной (наркотической) зависимости, грубых речевых расстройств, завышенных ожиданий; высокая приверженность пациента и родственников лечению.

Пациенты, не соответствующие перечисленным критериям отбора, не получают достаточного эффекта от НС STN [45].

НС STN влияет на все дофа-зависимые симптомы паркинсонического синдрома. Подавление избыточной активности STN с помощью НС приводит к облегчающему влиянию на премоторную и дополнительную моторную области префронтальной коры. Таким образом, НС STN обеспечивает стабильное снижение тяжести двигательных симптомов OFF-периода (уменьшаются гипокинезии, ригидность мускулатуры и тремор), увеличение двигательной активности в OFF-периоде, регресс OFF-дистонии и ночной акинезии. Уменьшение разницы между OFF-и ON-состояниями приводит к снижению тяжести моторных флуктуаций и двухфазных дискинезий. НС STN также влияет на немоторные дофа-зависимые симптомы. НС STN позволяет уменьшить разовую и суточную дозу противопаркинсонических средств и снизить тяжесть лекарственных дискинезий пика дозы [2].
НС GPi также приводит к уменьшению тяжести OFF-периода и выраженности моторных флуктуаций, повышает качество жизни пациентов с БП [30]. НС GPi снижает тяжесть медикаментозных дискинезий пика дозы и, вероятно, более безопасна в отношении когнитивного и аффективного статуса пациентов. В то же время НС GPi не обеспечивает снижения доз противопаркинсонических препаратов и при длительном наблюдении может быть менее эффективна по сравнению с НС STN.

Эффективность и относительно высокая безопасность НС STN доказана рядом современных международных исследований [59]. Проведено несколько крупных рандомизированных исследований, показавших преимущество НС над адекватным медикаментозным лечением БП, в том числе у молодых пациентов с ранним развитием моторных флуктуаций и дискинезий [49].

В то же время нельзя не отметить такие ограничения метода НС, как наличие инородного тела в организме, необходимость регулярного амбулаторного наблюдения пациентов для контроля и оптимизации параметров НС, ограниченный срок работы генератора импульсов и необходимость его замены при истощении ресурса, высокая стоимость оборудования, возможность поломок системы и риск инфекционных осложнений. Поэтому деструктивные операции в настоящее время не потеряли своего значения при лечении БП, однако имеют ограниченное применение. Преимуществами деструкций перед НС остаются меньшие стоимость, сложность послеоперационного ведения пациентов и вероятность инфекционных осложнений, а также многолетняя стабильность результатов. Продолжают развиваться радиохирургия (гамма-нож) и фокусированная ультразвуковая хирургия (ФУЗ), которые могут стать эффективной альтернативой открытой радиочастотной термодеструкции. Деструктивные операции используются в случаях превалирования односторонних симптомов БП.

Односторонняя VL-таламотомия может быть показана небольшой группе пациентов с дрожательно-ригидной формой БП и превалированием одностороннего тремора, резистентного к консервативной терапии или требующего высоких доз препаратов леводопы. В ряде случаев VL-таламотомия может служить первым этапом хирургического лечения, позволяющим избежать либо отсрочить применение НС STN. Двусторонняя радиочастотная таламото-мия сопряжена с высоким риском стойких побочных эффектов, в том числе дизартрии и постуральных нарушений, поэтому на сегодняшний день практически не используется.

Односторонняя паллидотомия служит возможным методом лечения у пациентов с преимущественно односторонними дискинезиями пика дозы. Однако после паллидотомии может наблюдаться относительная депрессия эффекта леводопы, приводящая к снижению эффективности терапии и необходимости увеличения суточной дозы. Двусторонняя паллидотомия сопряжена с высоким риском осложнений и в настоящее время у пациентов с БП также не применяется.

В целом хирургическое вмешательство у пациента с БП всегда должно быть направлено на получение долгосрочного результата. Окончательный выбор структуры-мишени и метода должен осуществляться индивидуально для каждого пациента опытной мультидисциплинарной командой, включающей невролога, нейрохирурга и нейропсихолога. Дифференцированный, симптом-ориентированный

подход при выборе метода нейрохирургического вмешательства помогает оптимизировать результаты лечения пациентов с БП.

6.1.2. Эссенциальный тремор и другие дрожательные гиперкинезы

НС может быть показана при функционально или социально инвалидизирующем средне- и крупноразмашистом треморе различной этиологии [11, 21]. Универсальной структурой для любого вида тремора (эссенциальный тремор, дрожательная форма БП, дистонический тремор) служит вентральное промежуточное ядро таламуса (Vim). НС Vim и в ряде случаев НС каудальной неопределенной зоны/задней субталамической области позволяют снизить тяжесть постурального и, в меньшей степени, кинетического тремора и улучшить качество жизни пациентов.
НС вентрального промежуточного ядра таламуса (Vim) может применяться при дрожательно-ригидной форме БП и несоответствии пациента критериям отбора для НС STN. НС Vim также используется при симптоматических формах тремора (тремор при рассеянном склерозе, посттравматический, постинсультный, тремор Холмса), но эффективность ее ниже, чем при эссенциальном треморе и БП.

6.1.3. Дистония

Показаниями для НС при дистонических синдромах являются генерализованная и сегментарная формы первичной дистонии, вызывающие физическую и социальную инвалидизацию, консервативная терапия которых малоэффективна [56]. При фокальных формах дистонии, в том числе при цервикальной, показанием к НС служит выраженная инвалидизация вследствие гиперкинеза при недостаточной эффективности повторных инъекций ботулинического токсина типа А (БТА). Помимо первичной неэффективности БТА и снижения эффективности вследствие образования нейтрализующих антител, часто причинами недостаточного эффекта служат неправильный выбор мышц, недостаточные дозы препаратов и большой интервал введения БТА. Поэтому при цервикальной дистонии неэффективность терапии устанавливается после не менее, чем 3 последовательных инъекций препаратов БТА в адекватных дозах [15].

В настоящее время основной хирургической мишенью при всех формах первичной (изолированной) дистонии является внутренний сегмент бледного шара (GPi). Для НС используется сенсомоторная область, расположенная в задней вентральной части GPi. Первые результаты двусторонней НС GPi были опубликованы P. Coubes в 1999 г. В отдельных случаях для лечения дистонии, в том числе при вторичных формах, используют НС вентрооральной группы ядер таламуса (Vop, Vim), а также STN [14].

НС GPi при первичной (изолированной) дистонии обеспечивает стабильное снижение тяжести двигательных нарушений у большинства пациентов, достигающее 40-90%. При

этом клинический эффект часто развивается постепенно, в течение недель и месяцев после начала НС [57].

Следует заметить, что результаты НС GPi показывают вариативность и выраженные индивидуальные различия. Среди факторов, негативно влияющих на эффективность НС, выделяют длительность заболевания, больший размер бледного шара, наличие фиксированных скелетно-мышечных деформаций, сочетание дистонии со спастичностью или с мозжечковыми нарушениями. Отмечено, что у молодых пациентов с меньшим сроком заболевания клинический эффект НС GPi развивается быстрее, нежели у пациентов более старшего возраста. Лучшие результаты лечения наблюдаются у пациентов с DYT-1 положительным статусом, а также при меньшей тяжести двигательных нарушений до операции [53].

Зависимость эффекта НС от продолжительности заболевания говорит о необходимости проведения НС у пациентов с распространенными формами дистонии в более ранние сроки, при появлении первых признаков инвалидизации, до формирования необратимых скелетно-мышечных изменений. Метод НС разрешен к применению с 7 лет, поэтому детский возраст не может рассматриваться как ограничение для проведения операции.

В случае преобладания в клинической картине дис-тонического тремора и миоклоний, а также при дис-тониях дистальных отделов конечностей может быть рекомендована НС VL-таламуса (одно- и двусторонние вмешательства). НС STN также может эффективно использоваться для лечения фармакорезистентной первичной дистонии, однако в настоящее время доказательная база метода невелика.

Деструктивные операции на глубоких структурах мозга при дистонии применяются с 1950-х гг. (VL-таламотомия, затем вентролатеральная пал-лидотомия). Двусторонние деструкции показывали более выраженный эффект в отношении дис-тонии, однако их применение ограничивала высокая частота стойких неврологических осложнений (парезы, дизартрия, дисфагия, атаксия, психические расстройства). В настоящее время VL-таламотомия и паллидотомия используются унилатерально при односторонних фокальных дистониях конечностей, включая писчий спазм, профессиональные дистонии и гемидистонии.

При тонических формах цервикальной дистонии (торти-, латеро-, ретроколлис) в качестве альтернативы или дополнения к НС можно применять селективную периферическую денервацию мышц шеи (СПД). К СПД относят селективную периферическую денервацию задней группы мышц шеи (операция Бертрана), селективную невротомию добавочного нерва, селективную денервацию*m. levator scapulae* [55]. Другие виды вмешательств (микроваскулярная декомпрессия добавочного нерва, электростимуляция верхних сегментов шейного отдела спинного мозга, различные варианты воздействия на вестибулярную систему) показали низкую

эффективность в отдаленном периоде и в настоящее время не имеют доказательной базы.

При вторичных дистониях, ассоциированных со структурным поражением базальных ганглиев (дис-тонии при наследственно-дегенеративных заболеваниях ЦНС; приобретенные дистонии - ДЦП, посттравматическая, постаноксическая, постинфекционная и др.), эффективность НС GPI низкая. Степень уменьшения тяжести двигательных нарушений в этих случаях в среднем варьирует от 5 до 30%. Низкая эффективность НС GPi при вторичных дистониях обусловлена иными механизмами формирования двигательных нарушений. В ряде случаев вторичной дистонии положительные результаты лечения достигаются при НС других структур головного мозга (таламуса, STN, латерального сегмента бледного шара), однако подобные сообщения единичны. Исключение составляет тардивная дистония (поздняя нейролептическая дистония/дискинезия), при которой эффективность НС GPi сравнима с результатами лечения первичной дистонии (снижение тяжести гиперкинеза до 90%) [17].

При гиперкинетических формах ДЦП (дистония-хореоатетоз) возможно применение интратекальной терапии баклофеном, отдельно и в сочетании с НС и стереотаксическими деструкциями.

6.1.4. Тики и синдром Туретта

В современной литературе имеются описания небольших серий пациентов с комплексными инва-лидизирующими моторными и вокальными тиками (синдром Туретта), для лечения которых использована НС. В качестве структур-мишеней НС при синдроме Туретта используются срединные таламические центромедиальные парафасцикулярные ядра (Cm-Pf), вентрооральные ядра таламуса, внутренний сегмент бледного шара (GPi), наружный сегмент бледного шара (GPe), переднее бедро внутренней капсулы и прилежащее ядро (ALIC/NA) [13].

Критерии отбора для хирургического лечения при синдроме Туретта: взрослый пациент; тяжелые инва-лидизирующие тики в течение как минимум 1 года; оценка по шкале Yale-Brown Global Tic Severity Scale >35 баллов (максимум - 50); низкая эффективность лечения - применение не менее трех классов препаратов (типичные нейролептики, атипичные нейролептики и экспериментальные) в течение >12 нед для каждого класса.

6.1.5. Хорея Гентингтона

Только недавно появились описания отдельных клинических случаев применения НС при хорее Гентингтона. Чаще всего используют НС наружного сегмента бледного шара (GPe). Под действием НС GPe отмечено удовлетворительное снижение тяжести хореиформного гиперкинеза, без существенного влияния на выраженность

психических и аффективных нарушений или изменения течения заболевания. Применение данной методики при хорее в настоящее время остается экспериментальным [60].

6.2. НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СПАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Спастичностью называют пружинящее сопротивление мышц при их пассивном растяжении, характеризующееся зависящим от скорости растяжения мышцы усилением тонического стретч-рефлекса, что сопровождается повышением сухожильных рефлексов и мышечными клонусами.
Причиной развития спастического синдрома является целый ряд заболеваний ЦНС, таких как спинномозговая и черепно-мозговая травма, нарушения мозгового кровообращения, ДЦП, дегенеративные заболевания нервной системы.

Возникновение спастичности приводит к нарушению выполнения произвольных движений и формированию миогенных контрактур. При длительном существовании спастического синдрома происходит дегенерация интра- и экстрафузаль-ных волокон, нервно-мышечных синапсов, что в конечном итоге ведет к фиброзному перерождению мышцы.

Все методы лечения спастического синдрома так или иначе предполагают воздействие на дугу миота-тического рефлекса. К ним относят следующие виды воздействий:

• рефлекторные: массаж, ЛФК;

• фармакологические: миорелаксанты центрального действия, ботулотоксин;

• хирургические: деструктивные операции на спинном мозге, корешках и периферических нервах, хроническое интратекальное введение баклофена, хроническая электростимуляция спинного мозга. При формировании фиксированных контрактур применяется ортопедохирур-гическое лечение, предполагающее восстановление нормального объема движений в суставах и коррекцию опорно-двигательных нарушений.

Показания к нейрохирургическому лечению спа-стичности возникают в случае недостаточной эффективности консервативной терапии, при высоком уровне мышечного тонуса (>3 баллов) и угрозе формирования фиксированных контрактур и гетеротопической оссификации суставов. Нейрохирургические операции при спастических синдромах подразделяются на две основные группы: деструктивные операции на различных уровнях и хирургическая нейромодуляция.

Задняя селективная ризотомия - операция, основанная на пересечении задних чувствительных корешков или их отдельных волокон (фасцикул).
Показания: больные с ДЦП в форме нижнего спастического парапареза и высоким уровнем мышечного тонуса, больные с высоким уровнем спинальной спастичности.

Обычно для достижения хорошего клинического эффекта требуется пересечение 60-75% поперечника каждого корешка на поясничном уровне и 40-50% поперечника корешка на шейном уровне. Большинство авторов отмечают высокий клинический

эффект в виде регресса спастичности после ризо-томии. Снижение мышечного тонуса в среднем достигается у 80-90% больных. Стойкий клинический эффект сохраняется в течение многих лет. Помимо регресса спастичности, отмечается увеличение объема пассивных и активных движений [38, 54].

Селективная невротомия - операция, основанная на частичном пересечении двигательных волокон периферических нервов. Результатом операции является частичная денервация мышц, что приводит к снижению мышечного тонуса.

Показания: локальные спастические синдромы, охватывающие одну мышечную группу в случае неэффективности лечения ботулотоксином. Невротомии на нижних конечностях обычно выполняются при эквинусной деформации стопы в результате повышения тонуса трехглавой мышцы голени либо в случае изолированного перекреста нижних конечностей в результате повышения тонуса приводящих мышц. Невротомии на верхних конечностях выполняются реже, обычно в случае миогенных контрактур локтевого сустава в результате спастичности в мышцах плеча либо в случае сгибательных контрактур лучеза-пястного сустава в результате спастичности в мышцах предплечья. По данным литературы, в результате невротомии достигается устойчивый клинический эффект в виде снижения мышечного тонуса и регресса миогенных контрактур в 80-90% случаев [39, 58].

Хроническая электростимуляция спинного мозга (SCS) - метод, основанный на воздействии высокочастотного электрического тока на структуры заднего рога спинного мозга. Предполагается, что воздействие электрического тока изменяет активность ряда рефлексов спинного мозга и оказывает тормозящие влияния на спинальные миотатические рефлексы.

Показания: больные с умеренным нижним спастическим парапарезом (мышечный тонус ≥3 баллов). Оптимальными эффектами считаются снижение спа-стичности до 1-1,5 баллов по шкале Ashworth, регресс миогенных контрактур при отсутствии признаков избыточной стимуляции. У больных со спастическими тетрапарезами и высоким уровнем мышечного тонуса (4-5 баллов) эта методика, как правило, неэффективна.

Хроническая интратекальная инфузия бакло-фена основана на введении в спинномозговую жидкость баклофена с помощью имплантируемых помп. Баклофен представляет собой производное основного тормозного медиатора ЦНС гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

Показания: тяжелые спастические тетрапарезы, гемипарезы, парапарезы. Для оценки чувствительности к предстоящей интратекальной терапии проводят баклофеновый скрининг-тест путем болюсного введения тестовой дозы баклофена интратекально.

Динамику мышечного тонуса оценивают по шкале Ashworth. Снижение мышечного тонуса на 1 балл и более свидетельствует о положительном результате скрининг-теста.

Хроническая интратекальная терапия преимущественно влияет на мышечный тонус в нижних конечностях (снижение тонуса по шкале Ashworth до 1-1,5 баллов). На спастичность верхних конечностей эта методика действует в меньшей степени. Средний уровень снижения мышечного тонуса в руках, как правило, не превышает 1,5 балла [16, 24].

Если после проведения нейрохирургического лечения и адекватной коррекции мышечного тонуса у больных сохраняются фиксированные контрактуры, пациенту может быть показано проведение ортопедо-хирургического лечения. Оно позволит устранить имеющиеся фиксированные деформации и восстановить нормальный объем движений в суставах, что необходимо для успешного реабилитационного лечения.

6.3. НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

Согласно данным эпидемиологических исследований [1, 10, 12], до 45% пациентов остаются неудовлетворенными результатами лечения нейро-патической боли (НеБ). Согласно международным и российским руководствам [1, 22, 23, 25], при недостаточной эффективности консервативного лечения в течение 3-6 мес рекомендуется рассмотреть возможность применения методов хирургического лечения болевых синдромов (БС). Необходимо учитывать, что некоторые минимальные инвазивные вмешательства, такие как блокады, в том числе пролонгированные блокады с помощью субхронических катетеров и помп и/или портов, могут применяться и в самом начале комплексного консервативного лечения.

К методам нейрохирургического лечения хронических фармакорезистентных НеБС относятся преимущественно два класса хирургических вмешательств: методы хирургической нейромодуляции (нейрости-муляция, интратекальная терапия) и деструктивные вмешательства.

Общие показания для нейрохирургического лечения

1. Наличие фармакорезистентного НеБС центрального или периферического генеза.

2. Недостаточная эффективность комплексного консервативного лечения в течение 3-6 мес или наличие неприемлемых побочных эффектов медикаментозной терапии.

Общие противопоказания к применению нейрохирургических методов лечения НеБС: тяжелая сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации; инкурабельная лекарственная зависимость; отрицательные результаты психологического обследования: психические нарушения с явными признаками соматизации или рентной установкой; органические психиатрические заболевания (шизофрения, бредовые и другие навязчивые состояния, галлюцинации, первичная депрессия или биполярное расстройство, маскирующиеся болевым синдромом, а также любые органические расстройства психики, одним из проявлений которых является психогенная боль); выраженные функциональные психосоматические расстройства, неврозы, астено-депрессивные состояния, истероидные и психопато-подобные расстройства; сенестопатии при описании характеристик боли; наличие в анамнезе суицидальных попыток, сопровождающих тяжелую психическую патологию.

6.3.1. Хроническая нейростимуляция

Хроническая нейростимуляция представлена следующими методами.

1. Стимуляция периферических нервов - PNS и их подкожных ветвей PNFS.

2. Стимуляция спинальных (в том числе сакральных) корешков - SNRS.

3. Стимуляция спинальных ганглиев - DRGS.

4. Эпидуральная стимуляция спинного мозга - SCS.

5. Электростимуляция глубоких структур головного мозга - DBS.

6. Электростимуляция моторной коры головного мозга - MCS.

7. Различные сочетания вышеназванных методов (гибридная нейростимуляция) по поводу одного и того же болевого синдрома.

Критерии отбора пациентов для нейростиму-ляции

1. Болевой синдром имеет отчетливые патогномо-ничные для НеБ признаки.

2. Подтверждена связь БС с повреждением структур соматосенсорной системы.

3. Отсутствие показаний для декомпрессивных операций.

4. Боль недиффузная, ограничена зоной иннервации одного или нескольких смежных периферических нервов или 1-3 корешков.

5. Адекватная оценка пациентом своего заболевания и возможностей метода лечения при условии подробного информирования.

Противопоказания к применению методов нейростимуляции. Абсолютные противопоказания см. выше.

Относительные противопоказания.

1. Наличие инфекции в зоне планируемой имплантации.

2. Наличие нарушений свертываемости крови.

3. Недостаточность интеллектуального развития пациента, препятствующая использованию системы для нейростимуляции.

Одним из основных преимуществ нейростимуля-ции в лечении БС является ее тестируемость. Еще до имплантации системы для хронической электростимуляции (ЭС) можно оценить и прогнозировать ее эффективность с помощью имплантации тестового (пробного) электрода. Обычно под местной анестезией путем прокола (без разреза) через иглу имплантируется тестовый электрод, наружный конец которого соединяется с временным стимулятором для проведения тестового периода. В ходе тестового периода, который длится 1-14 сут (в среднем 7 сут), оценивают динамику тяжести болевого синдрома на фоне нейро-стимуляции.
Критерии эффективности тестовой стимуляции:

• тяжесть БС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) уменьшилась не меньше чем на 50%;

• уменьшение выраженности боли менее чем на 50%, повышение повседневной активности, самостоятельности пациента, улучшение сна, уменьшение потребления медикаментов и улучшение других параметров качества жизни;

• любое уменьшение интенсивности БС, если сам пациент оценивает существенное улучшение самочувствия и других параметров качества при объективном уменьшении потребления медикаментов. В случае положительного результата тестовой стимуляции пациенту имплантируется система хронической нейростимуляции.

6.3.2. Хроническая электростимуляция периферических нервов

Согласно данным последних исследований по эффективности периферической нейростимуляции, ни блокада нерва, ни чрескожная электронейро-стимуляция не являются достоверными предикторами эффективности стимуляции периферических нервов.

Показания: периферические мононевропатии, сопровождающиеся фармакорезистентным БС; невропатический фармакорезистентный БС в лице без признаков тригеминальной невралгии; невралгия затылочных нервов, хроническая мигрень, кластерная головная боль; цервикогенная головная боль, головные боли напряжения с локализацией преимущественно в затылочной области; послеоперационный невропатический фармакорезистентный БС в области рубца; для более широкого охвата области боли парестезиями допускается одновременное применение стимуляции спинного мозга и стимуляции периферических нервов [6-9].

Критерий отбора - четкая локализация БС в пределах 1-2 ветвей периферического нерва. Противопоказанием, помимо общих противопоказаний, является диффузный характер боли и отсутствие четкой локализации БС.

6.3.3. Хроническая эпидуральная электростимуляция спинного мозга

Показания: постламинэктомический синдром; комплексный регионарный БС I и II типов; повреждение периферических нервов; постгерпетическая невралгия; диабетическая полиневропатия; культевые боли; неполное повреждение плечевого сплетения; боль в конечностях, связанная с нарушением периферического кровообращения; стенокардия при отсутствии показаний для кардиохирургического лечения; некоторые формы хронической тазовой боли; неполное повреждение спинного мозга при условии сохранности путей глубокой чувствительности; фантомные боли до применения более инвазивных методов нейростимуляции (DBS или MCS) или помпы для интратекальной терапии; при болевой анестезии лица в области иннервации всех трех ветвей тройничного нерва; для более широкого охвата области боли допустимо совместное применение стимуляции спинного мозга и стимуляции периферических нервов - гибридная стимуляция.

Критерии отбора пациентов: органическая природа боли, связанная с поражением определенных нервов или корешков; область боли имеет определенные границы и представлена зоной иннервации 1-2 корешков; боль статическая (не динамическая): преимущественно постоянная, нередко ночная, не зависит от движений; в случае деафферентационных болевых синдромов (грубое повреждение сплетений, спинного мозга) - частичная сохранность глубокой чувствительности в зоне боли.

Противопоказания для стимуляции спинного мозга: диффузная, распространенная, плохо локализуемая боль; динамическая боль; общие противопоказания.

6.3.4. Электростимуляция крестцовых корешков

Показания: хронические, фармакорезистентные болевые синдромы в надлобковой области, в проекции влагалища, ануса, промежности, отвечающие критериям невропатического БС; интерстициальный цистит, невропатия половых нервов, сопровождающиеся интенсивным фармакорезистентным БС; хроническая тазовая боль, соответствующая критериям невропатической, сопровождающаяся различными нарушениями функций тазовых органов.
Противопоказания: боль, зависящая от движений или возникающая только при надавливании на больную область, например боль в ягодичной области только в положении сидя на жестком стуле; общие противопоказания.

6.3.5. Хроническая электростимуляция глубоких структур головного мозга

Показания: деафферентационные фармакоре-зистентные НеБС при травме нервных стволов и сплетений; фантомная боль; фармакорезистентный постинсультный БС; кластерная головная боль при неэффективности стимуляции затылочных нервов и ЭС крылонёбного узла; тяжелые соматогенные БС при невозможности применения помпы для интрате-кальной терапии анальгетиками или как альтернатива деструктивным вмешательствам.

6.3.6. Хроническая эпидуральная электростимуляция моторной коры головного мозга

Показания: фармакорезистентный постинсультный БС; фармакорезистентные атипичные тригеминаль-ные боли в лице; фармакорезистентные фантомные боли; фармакорезистентный НеБС при повреждении плечевого сплетения; фармакорезистентный НеБС при травме спинного мозга.

Критерии отбора: невропатический деафферента-ционный характер БС; отсутствие полного перерыва нервных стволов или спинного мозга, частичная сохранность движений в зоне боли; положительный эффект транскраниальной магнитной стимуляции; локализация боли преимущественно в руке или в лице.

Противопоказаниями, помимо общих противопоказаний к нейрохирургическому лечению, является боль без четкой локализации, диффузная боль.

Принципы ведения тестового периода при стимуляции моторной коры головного мозга соответствуют общим принципам ведения тестового периода. Особенности тестовой стимуляции моторной коры головного мозга заключаются в следующем:

• для получения адекватного аналгетического эффекта необходимо проводить стимуляцию на субпороговых значениях тока. Пороги моторного ответа ЭС выявляются с помощью ЭМГ-контроля. Этим же путем определяют необходимую полярность электродов;
• при стимуляции на надпороговых значениях тока возможно появление эпилептической активности, что диктует необходимость определить физиологическую дозволенность ЭС моторной коры головного мозга с помощью ЭЭГ-контроля.

6.3.7. Хроническая интратекальная терапия анальгетиками

Хроническую интратекальную терапию анальгетиками, анестетиками и их смесями проводят с помощью специального программируемого устройства. Обязательным условием применения метода является эффективность скрининг-теста.

Показания: медикаментозно-резистентная боль онкологического генеза (в том числе резистентная к пероральному применению опиоидных анальгетиков); медикаментозно-резистентная неонкологическая (нейропатическая или ноцицептивная) хроническая боль.

Критерии отбора: неэффективность предшествующей обезболивающей терапии III ступени обезболивания (по ВОЗ) опиоидными анальгетиками в суточной дозе, эквивалентной 30 мг морфина внутримышечно; неэффективность менее инвазивных вмешательств; интенсивность болевого синдрома от 60 до 100 баллов по ВАШ; непереносимые побочные эффекты при пероральном или трансдермальном введении опио-идов; положительный ответ на системное введение опиоидов; локализация болевого синдрома ниже Th_I-позвонка; положительный ответ на тестовое интратекальное введение морфина.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость лекарственного препарата, в том числе при интратекальном введении; отрицательный скрининг-тест; объемные внутричерепные процессы, сопровождающиеся повышенным внутричерепным давлением; объемный процесс в позвоночном канале или сращения, которые препятствуют свободному пассажу ликвора; значительное преобладание невропатического и психогенного компонентов боли над ноцицеп-тивным; общие противопоказания для хирургической нейромодуляции.
Скрининг-тест для оценки чувствительности пациента к интратекальной терапии проводят с помощью болюсного субарахноидального введения препарата. Также для

проведения пролонгированного скрининг-теста возможна установка люмбального катетера, специальных портов (подкожно) или наружных помп для более длительного проведения скрининга. Тест считают положительным при условии редукции БС на 80% не менее чем на 8 ч после введения 100-400 мкг морфина гидрохлорида.

Особенностью хронической интратекальной терапии является необходимость периодических заправок помпы. Их частота зависит от параметров интрате-кальной инфузии. Процедуру проводят в условиях процедурного кабинета или перевязочной. Осложнения интратекальной опиоидной терапии могут быть связаны с побочными действиями морфина, с нарушением подачи препарата в спинномозговую жидкость и с реакцией организма на имплантат. Побочные действия интратекального введения морфина могут возникать как в момент его тестового применения, так и отсроченно, после имплантации помпы.

6.3.7.1. СИНДРОМ ПЕРЕДОЗИРОВКИ МОРФИНА

Состояние, непосредственно угрожающее жизни. Может отмечаться при скрининг-тесте и титрации дозы. *Лечение:* перевод в отделение реанимации, начало мероприятий по поддержанию витальных функций. Необходимо опустошить резервуар помпы. При необходимости опустошения более 2 дней заполнить резервуар физиологическим раствором. Произвести забор 30-40 мл ликвора посредством люмбальной пункции или через порт прямого доступа к катетеру (игла 24) для снижения концентрации морфина в ликворе. Внутривенное введение налоксона 0,4 мг. Для поддержания дыхательной деятельности продолжать введение налоксона по 0,4 мг каждые 2-3 мин.

6.3.7.2. СИНДРОМ ОТМЕНЫ МОРФИНА

Симптомы: недомогание, головная боль, раздражительность, миалгия, бессонница, обезвоживание и лихорадка, возобновление БС. Лечение включает адекватное обезболивание, мероприятия для восстановления инфузии морфина (проведение диагностики системы). Также необходимо сообщить лечащему врачу и компании - производителю устройства.

Специфическое осложнение интратекальной терапии морфином - формирование гранулемы дис-тального конца катетера. Диагностика возможна при помощи МРТ.

6.3.8. Деструктивные противоболевые операции

6.3.8.1. DREZ-ОПЕРАЦИЯ

Операция предусматривает разрушение зоны входа заднего корешка шейного утолщения при авульсии корешков плечевого сплетения и поясничного утолщения при авульсии корешков пояснично-крестцо-вого сплетения. *Показаниями* являются хорошо определенная, топографически ограниченная, тяжелая НеБ, обусловленная

отрывом корешков сплетений, фантомные боли при полном отрыве корешков, а также постгерпетическая невралгия с поверхностными болями, локализующимися в пораженном дерматоме. Среди осложнений наиболее часто встречаются преходящая атаксия, легкие парезы в стопах, гипе-стезия, парестезия, временные нарушения функции тазовых органов. К тяжелым нарушениям относятся значительные парезы, постоянная атаксия.

6.3.9. Другие деструктивные операции

6.3.9.1. ХОРДОТОМИЯ

Хордотомия - это прерывание латерального спи-ноталамического пути спинного мозга.

Показания: односторонние боли у больных с онкологическими процессами с вовлечением корешков плечевого и пояснично-крестцового сплетений. Операция может проводиться открытым способом либо транскутанно на уровне C1-C2.

6.3.9.2. КОМИССУРАЛЬНАЯ МИЕЛОТОМИЯ

Цель операции - пересечение передней комиссу-ры спинного мозга для прерывания чувствительных волокон, направляющихся к латеральному спинота-ламическому тракту.
Показания: двусторонние срединные боли, преимущественно локализующиеся ниже грудного уровня (включая боли в брюшной полости, тазу, промежности и нижних конечностях) у онкологических больных в терминальной стадии заболевания.

6.3.9.3. ПЕРЕДНЯЯ ДВУСТОРОННЯЯ ЦИНГУЛОТОМИЯ

Операция предусматривает стереотаксическое разрушение поясной извилины головного мозга. **Цель операции** - уменьшение страдания и переживания боли за счет воздействия на психологическую составляющую БС. Данная операция достаточно безопасна и влияет не столько на саму боль, сколько на восприятие ее, изменяя отношение пациента к БС.

6.4. НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ

По определению Международной лиги борьбы с эпилепсией (ILAE) 2014 г., эпилепсия - расстройство головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам и отвечающее следующим критериям: не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 ч; один неспровоцированный (или рефлекторный) эпилептический приступ и вероятность повторных приступов, соответствующая общему риску рецидива (>60%) после двух неспровоцированных эпилептических приступов, в следующие 10 лет; диагноз эпилептического синдрома.

Выделяют идиопатическую, симптоматическую и криптогенную эпилепсию [48, 50]. Идиопатическая - отсутствие других неврологических изменений, которые могли бы стать причиной возникновения эпилептического очага. К ней относят и генетические формы заболевания. Криптогенная - фокальное течение приступов без возможности найти причину заболевания.

Этиологическая классификация эпилепсий позволяет характеризовать формирование эпилептического очага после перенесенных системных или неврологических заболеваний, черепно-мозговых травм, внутриутробных поражений головного мозга.
Генерализованные эпилепсии: моногенные - доброкачественные семейные неонатальные судороги, аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия, генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами, доброкачественная семейная миоклони-ческая эпилепсия взрослых; полиморфные генетические нарушения - идиопатические генерализованные эпилепсии (и их подвиды), доброкачественные парциальные эпилепсии детского возраста.

Симптоматические эпилепсии: детские эпилептические синдромы (синдром Веста, синдром Леннокса-Гасто); прогрессирующие миоклонические эпилепсии (болезнь Унферрихта-Лундборга, болезнь Лафора и др.); нейрокожные синдромы (туберозный склероз, нейрофиброматоз); другие неврологические моногенные заболевания (синдром Ангельмана, лизосомаль-ные заболевания, нейроакантоцитоз, ацидурии); хромосомные заболевания (синдром Дауна, 4p-синдром и др.); нарушения развития структур мозга (гемиме-гацефалия, фокальная корковая дисплазия, агенезия мозолистого тела, шизэнцефалия, перивентрикуляр-ная узловая гетеротопия); гиппокампальный склероз; перинатальные повреждения и поражения в младенческом возрасте (неонатальные судороги, постнеона-тальные судороги, детский церебральный паралич); черепно-мозговые травмы; опухоли головного мозга; цереброваскулярные заболевания; аутоиммунные и инфекционные заболевания головного мозга (энце-

фалит Расмуссена, системная красная волчанка); дегенеративные заболевания и другие неврологические дефициты.

Часто выделяют особые формы эпилепсий, когда для возникновения приступа необходимо воздействие определенных факторов (например, катамениальные эпилепсии, токсико-индуцированные эпилепсии).

Классификация эпилептических приступов (ILAE, 2016): фокальные, генерализованные, с неизвестным началом.
Фокальные приступы предполагают наличие конкретного эпилептогенного очага в одном полушарии с возможным распространением эпилептической активности на контралатеральное полушарие. Могут быть с нарушением сознания или без него. Отдельно выделяют фокальные приступы с билатеральной синхронизацией в тонико-клонические пароксизмы. В предыдущих классификациях такие приступы называли парциальными с вторичной генерализацией. Фокальным пароксизмам часто предшествует особое состояние - аура, представляющая часть приступа, возникающая до потери сознания и сохраняющаяся в памяти пациента: аффективная (страх), сенсорные (зрительные, вкусовые и обонятельные галлюцинации).

6.4.1. Лечение

«Золотым стандартом» лечения эпилепсии является монотерапия. К антиэпилептическим препаратам (АЭП) I поколения относят фенобарбитал, фенитоин, этосуксимид, карбамазепин, вальпроат, клоназепам и клобазам; II поколения (до 2006 г.) - вигабатрин, ламотриджин, габапентин, топирамат, тиагабин, окскарбазепин, леветирацетам, прегабалин, фелбамат, стирипентол и зонисамид; III - руфина-мид, лакосамид, эсликарбазепина ацетат, ретигабин и файкомпа.

При псевдорезистентности/неэффективности адекватной первой монотерапии проверяют правильность постановки диагноза или назначают комбинацию препаратов [51].

Фармакорезистентность (Kwan, 2010) - невозможность достижения стойкой ремиссии приступов при двух правильно выбранных режимах АЭП в моно-или политерапии. Частота фармакорезистентной эпилепсии достигает 20-40% [36]. Треть из этих пациентов являются кандидатами на хирургическое лечение (Kwan, 2000). Факторы риска резистентности: эпилептический синдром, эпилептические энцефалопатии, структурные изменения мозга, кортикальные дисплазии, мезиальный темпоральный склероз (Wirrell, 2013), генетическое заболевание, в том числе пороки развития мозга, а также аутоиммунный процесс (Vezzani, 2011).

6.4.2. Хирургическое лечение эпилепсии

На современном этапе только резективная хирургия, в отличие от всех остальных методов, является патогенетическим способом лечения эпилепсии. Раннее хирургическое вмешательство в детской популяции имеет особое значение, учитывая высокую пластичность мозга у детей, а следовательно, лучшее

восстановление ЦНС после резекции. Хирургическое вмешательство позволяет избежать тяжелой инвали-дизации пациента, особенно в отношении умственной отсталости. На коллоквиуме Международной проти-воэпилептической лиги (Лион, 2012) предлагалось начинать предхирургическое обследование ребенка уже через 1 год после неэффективности двух адекватно назначенных АЭП при моноили политерапии.

Предоперационное обследование проводит мульти-дисциплинарная команда специалистов: эпилептолог, нейрофизиолог, нейропсихолог, специалист по нейро-визуализации и нейрохирург. Основные задачи этой работы - оценка показаний, выбор метода хирургического вмешательства, оценка потенциальных рисков и преимуществ планируемой операции. Особенно это касается тех случаев, когда в результате вмешательства происходит неизбежная потеря каких-либо функций мозга (затылочная кора - выпадение бокового поля зрения, гиппокамп - ослабление памяти) или присоединение новых расстройств, в частности депрессии.

Кандидатом на операцию (резекция) становится только тот пациент, в результате обследования которого выявлен и доказан четкий эпилептический субстрат. Предоперационное обследование включает неинвазивные и инвазивные методы.

Неинвазивные методы: видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭЭГМ) с записью приступов (латерализация и локализация очага), МРТ (>1,5 Тл), ПЭТ и приступная/ иктальная однофотонная эмиссионная компьютерная томография-SPECT (гипометаболизм в эпилептоген-ной зоне - ЭЗ), функциональная МРТ (гипоперфузия в моторной, сенсорной и речевой зоне), нейропси-хологическое тестирование (базовые когнитивные, речевые и др. высшие корковые функции), Вада-тест (определение доминантного полушария).
Инвазивные методы используют после неинвазив-ного обследования, при недостаточных или противоречивых данных о локализации ЭЗ. Используют вну-тримозговые (стерео-ЭЭГ-SEEG), суб- и эпидураль-ные электроды.

Кандидатов для хирургического лечения традиционно разделяют на три категории.

1. С парциальными приступами:

а) височного/темпорального происхождения (самая большая группа - мезиальная височная эпилепсия);

б) невисочного/экстратемпорального происхождения (лобная, перироландическая, инсулярная, затылочная эпилепсии, гипоталамические гамартомы).

2. С генерализованными приступами (синдром Леннокса-Гасто).

3. С гомолатеральными мультифокальными приступами (синдром гемиконвульсий-гемиплегии-эпи-лепсии, Штурге-Вебера и др.).

Противопоказания к операции: идиопатическая генерализованная эпилепсия, доброкачественные эпилептические синдромы, редкие и нетравмирую-щие приступы. Относительные: прогрессирующее системное заболевание или тяжелые сопутствующие, нарушение функций «здорового полушария», психиатрическое расстройство или некомплаентность и отсутствие контроля приема АЭТ, эпилепсия менее 2 лет у взрослых.

6.4.2.1. ВАРИАНТЫ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

К основным видам хирургических вмешательств при эпилепсии относят резекции (кора, лобэктомии, полушарные), разъединения (дисконнекции) и хирургическую нейромодуляцию (периферических стволов, глубоких структур мозга).

1. *Резекции:*

а) ЭЗ:

◊ тейлоровская резекция - передняя медиальная височная лобэктомия или амигдалогип-покампэктомия (АМГЭ) (селективная и неселективная);

◊ неокортикальные резекции (наиболее часто при аномалиях миграции нейронов);

б) очага при вторичной (симптоматической) эпилепсии (опухоли, АВМ, каверномы, ФКД и др.).
2. *Разъединения (дисконнекции)* используются при поражении функционально значимых зон (в случае существования ВГСП) или для разобщения электрической активности двух полушарий мозга:

а) полное или частичное рассечение мозолистого тела - каллозотомия (дроп-атаки - астатические приступы падений или наличие нескольких очагов в обоих полушариях);

б) гемисферэктомия (при распространенном поражении полушария с унилатеральной гемиконвульсией и контралатеральной гемиплегией):

◊ анатомическая;

◊ функциональная - сохранение базальных ганглиев;

в) множественные субпиальные насечки (парциальные приступы, исходящие из функционально значимых зон).

3. *Хирургическая нейромодуляция* предлагается пациентам, не являющимся кандидатами на резекцию, или в случае неэффективности предыдущей резективной операции:

а) с открытым контуром (Open Loop stimulation):

◊ стимуляция левого блуждающего нерва (VNS);

◊ глубокая стимуляция мозга (DBS):

- унилатеральная стимуляция центромеди-альных ядер таламуса (генерализованные тонико-клонические приступы);

- билатеральная стимуляция передних ядер таламуса (парциальные и вторично-генерализованные приступы);

- стимуляция гиппокампа (парциальные приступы);

б) с закрытым контуром (Closed Loop stimulation):

◊ стимуляция коры с обратной связью (RNS).

Расширяется спектр применения малоинвазивных оперативных техник лечения эпилепсии - стерео-таксическая термодеструкция и лазерная абляция эпилептогенных очагов.

6.4.2.2. РАДИКАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ ЭПИЛЕПСИИ

Передняя медиальная височная лобэктомия

Составляет около 70-80% всех хирургических вмешательств при фармакорезистентной эпилепсии.*Показанием* к операции является изолированное поражение медиальных структур височной доли. Для этих пациентов типичны ауры (могут быть изолированно) в виде эпигастральных ощущений, страха, дежа-вю, вегетативная симптоматика - покраснение лица, бледность, мидриаз, тахикардия и гипомоторные приступы со спутанным сознанием (диалептические), автоматизмами и дистонической установкой в руках - аутомоторные (контралатерально очагу). Сам приступ амнезируется, аура чаще нет. Длительность пароксизмов - 1-2 мин, возможна постприступная афазия (доминантное полушарие). Приступная ЭЭГ чаще не дает никакой информации, или имеется замедление активности в височных отведениях. На МРТ чаще всего выявляются склероз гиппокампа, другие очаги лизиса, возможно отсутствие структурных нарушений (проводится инвазивный ВЭЭГМ). Основные методики выполнения - удаление антеромедиальной части височной доли единым блоком или раздельное удаление неокортикальных и медиальных ее отделов.

Селективная амигдалогиппокампэктомия

Резекция медиальных структур височной доли без удаления неокортикальных отделов. Анализ результатов лечения пациентов после селективной и неселективной АМГЭ не показал преимущества ни одной из методик для полного контроля над приступами при изолированных мезиальных поражениях. В отношении снижения памяти и когнитивных нарушений (если их не было до операции на доминантном полушарии) при точном картировании речевого центра статистически более благоприятен результат у пациентов после селективной АМГЭ [16].

6.4.2.3. ЭКСТРАТЕМПОРАЛЬНЫЕ РЕЗЕКЦИИ

Инсулярная

Самая сложная в плане диагностики эпилепсия - с множеством лиц. Типичны ощущения ларингоспазма и парестезий, без дизартрии или с ней, слуховые галлюцинации, гипермоторные симптомы (похожие на лобные приступы), ранние висцеральные симптомы или дисфазия (схожая с височными приступами), ранняя соматосенсорная симптоматика (мимикрия париетальных пароксизмов). При отсутствии зоны лизиса в островке Рейли по МРТ непременно используют внутримозговые электроды для подтверждения зоны начала приступа (ЭЗ) с перпендикулярным, сагиттальным путем их имплантации в комбинации с субдуральными электродами. Типы операций: изолированная инсулэктомия (транссильвиевая фронто-темпоральная краниотомия), оперкуло-инсулэктомия (в доминантном полушарии только при верифицированном речевом центре) и как часть расширенной кортикальной резекции в случаях включения инсу-лярной коры в 3 поле (возможна субпиальная изоляция островка после лобэктомии).

Перироландическая

Заключается в удалении и/или транссекции эпи-лептогенного фокуса в коре прецентральной и/или постцентральной извилины. Ассоциируется с высоким риском неврологического дефицита и неполного контроля над приступами из-за близости к первичной соматосенсомоторной зоне. Независимо от наличия МРТ-позитивного структурного субстрата выполняют детальное функциональное картирование роландиче-ской коры, интрагемисферной и соседних зон чаще перед или во время операции (записывающие субду-ральные стрипы и интрагирусные гриды) с последующей постимплантационной проверкой на МРТ.

В подготовке к операции большую роль играют детальный неврологический осмотр, нейропси-хологическое тестирование, приступный ВЭЭГМ, иктальная ПЭТ, ПЭТ ^{18}F-деоксиглюкозной и f-МРТ. Кортикальные представительства для руки и ноги (ЭЗ), в отличие от лица, являются противопоказанием к операции. Исход по Engel I и II отмечают в 43-94% случаев, с лучшими результатами кортикальных резекций, без транссекции при вовлечении в эпилептогенез зон ниже представительства руки и при тейлоровском типе ФКД.

Гипоталамические гамартомы

Пациенты с геластическими приступами (насильственного смеха), началом заболевания в младенчестве и присоединением других видов приступов (тонических, атонических, ГТКС), поведенческими нарушениями (приступы гнева, агрессии, девиантного поведения или гиперактивности), задержкой развития и резистентностью в старшем возрасте. На ЭЭГ диффузная спайк-медленная активность без латерализации

появляется только с генерализованными приступами. На МРТ обнаруживается гамартома гипоталамуса - на ножке или интрагипоталамическая (сидячая). Классификация на 4 типа гамартом, основанная на пространственном расположении (Delalande, 2003), направлена на определение оптимального доступа и выбор метода хирургического вмешательства. Типы операций: резекции при базальном и транскаллоз-ном доступе, эндоскопические трансвентрикуляр-ные (через отверстие Монро) и стереотаксические (радиохирургия, интестициальная брахитерапия и радиочастотная термоабляция). Лучший результат для полного контроля над приступами коррелирует с молодым возрастом, коротким анамнезом эпилепсии, небольшими размерами и тотальной резекцией гамартомы. После операции улучшаются поведение и когнитивные нарушения.

Гемисферэктомия

Функциональная гемисферэктомия заключается в резекции височной доли и центральной коры с последующим разделением теменной и затылочной коры головного мозга от подкорковых структур и мозолистого тела. Гемисферэктомии (анатомическая, в том числе гемидекортикация и функциональная, в том числе гемисферотомия) выполняют преимущественно у детей (лучше до 3 лет) с обширным поражением полушария головного мозга и тяжелым неврологическим дефицитом в виде гемипареза.

Этиология: наследственные заболевания - инфантильные спазмы, синдром гемиконвульсий-геми-плегии-эпилепсии (ННЕ), синдром Штурге-Вебера, гемимегалэнцефалия, сложные кортикальные маль-формации; приобретенные - энцефалит Расмуссена, последствия нарушения мозгового кровообращения и травм (порэнцефалические кисты).

Большое внимание при подготовке таких пациентов уделяется верификации гемиплегии, гемианопсии, различной характеристике и распространенности эпилептической активности на ВЭЭГМ (+корреляты - эпиактивность на фоне ипсилатерального замедления в поврежденном полушарии, билатеральная синхронизация из поврежденного полушария без контрала-терального замедления, отсутствие межприступных спайков, генерализованных разрядов или патологической фоновой активности в здоровой гемисфере), проверке, где возможно, интактности речевого центра и памяти (Вада-тест - гемианестезия поврежденного полушария), оценке уровня развития при нейропси-хологическом обследовании.

6.4.2.4. ПАЛЛИАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ

Множественные субпиальные насечки

Рассечение коры между эпилептогенной и функциональными (речи, памяти, первичной моторной и сенсорной) зонами через коагулированную мягкую мозговую

оболочку в пределах серого вещества с интервалом 5 мм (меньше критической массы - 12,5 мм поддерживающей патологическую синхронизацию) перпендикулярно бороздам. Считается, что происходит прерывание горизонтального распространения патологического импульса с сохранением вертикально ориентированных волокон для предотвращения функционального дефицита. Может проводиться изолированно или в сочетании с кортикальными резекциями. Отбор кандидатов проводится при синдроме Ландау-Клеффнера (эпилептическая энцефалопатия с приобретенной афазией), сложных парциальных приступах из функционально значимых зон, эпилепсии *partialis continua* (Кожевникова), энцефалите Расмуссена, аутизме и эпилепсии.

Каллозотомия

Цель хирургического вмешательства - предотвращение распространения генерализации (билатеральной синхронизации) приступа при имеющихся частых тонических, тонико-клонических и атонических приступах (падения, дроп-атаки), приводящих к травматизации. Редко применяется у взрослых, обычно при мультифокальной эпилепсии с височно-лобной локализацией. Для минимизации развития disconnection syndrome (астения, сонливость, акинетический мутизм, глухота и афазия) вначале рассекают передние две трети мозолистого тела (передняя парциальная каллозотомия) в сочетании с передней комиссуротомией, а в случае отсутствия контроля над приступами дополнительно проводят рассечение задней трети (тотальная) [18].

Стимуляция блуждающего нерва (VNS)

Предлагается при невозможности применения или неудовлетворительном исходе резекционного метода лечения у фармакорезистентных пациентов. Считается, что противоэпилептический механизм действия VNS связан с активирующим влиянием на восходящую ретикулярную формацию, которая через структуры переднего мозга подавляет корковую эпи-лептиформную активность. Унилатеральная стимуляция блуждающего нерва (слева - 80% афферентных волокон) вызывает симметричную билатеральную активацию или деактивацию нейрональных синапсов в различных структурах мозга, купируя эпилептические приступы. Описаны также эффекты блокады вольтаж-зависимых ионных Na- и Ca-каналов, повышение выработки тормозных медиаторов мозга, ослабление глутаматергического возбуждения и иммуномодулирующий (противовоспалительный холинергический) эффект с активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [19]. Электрод имплантируют в области левого блуждающего нерва на шее. Стимуляцию проводят в постоянном режиме - Модель 304 (силы тока, частоты, ширины импульса, времени работы и отключения стимулятора) или при детекции тахикардии во время приступа (модель Aspier-SR).

Согласно современным представлениям, снижения приступов на 50% и более к 5 годам наблюдения удается добиться в среднем у 36-68% пациентов, а полного контроля - у 2-10%. При этом эффект сохраняется и прогрессивно накапливается в отдаленном периоде. По результатам мультицентрового европейского исследования E-102, наибольшая эффективность показана у больных с парциальными приступами и наличием 1-2 фокусов на ЭЭГ, при туберозном склерозе с установлением ведущего эпилептогенно-го туберса и в отношении атонических приступов при синдроме Леннокса-Гасто. Положительную роль играет возраст имплантации (младше 12 лет).

Стимуляция глубоких структур головного мозга (DBS)

Данный метод может применяться в том числе у пациентов с неэффективным результатом стимуляции блуждающего нерва. Одним из потенциальных механизмов стимуляции глубоких структур мозга является регулирование потока нейрональной информации за счет влияния на корково-стриарно-таламическую сеть и лимбический круг Пейпеца. Электроды в основном имплантируют билатерально, в передние ядра таламуса (ANT). По данным исследования SANTE, инициированного FDA, отбирались фармакорезистентные пациенты 18-65 лет (*n*=110) с частыми (19,5 приступа в месяц) парциальными и ВГСП. Снижение приступов на 50% удалось добиться у 69%, у 16% пациентов была клиническая ремиссия через 5 лет наблюдения.

Стимуляция коры с обратной связью (RNS)

В исследовании Neuro-Pace [15], как дополнительной терапии для фармакорезистентной парциальной эпилепсии у взрослых, с одним или двумя эпилептическими фокусами на ЭЭГ. Записывающие и стимулирующие электродные контакты помещают на заинтересованную зону коры (чаще височную). RNS-система постоянно мониторит активность мозга и подает электрический стимул в ответ на улавливаемую эпилептическую активность перед или во время приступа.
DBS-ANT и RNS могут стать новыми методами лечения фармакорезистентной эпилепсии у пациентов, которым невозможно провести радикальное вмешательство, или в случае его неудачного исхода в отношении контроля над приступами.

6.4.2.5. НАБЛЮДЕНИЕ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Противоэпилептическую терапию отменяют постепенно, в течение 2 лет при отсутствии приступов и их нейрофизиологических паттернов на ЭЭГ.

Список литературы

1. Алексеев В.В., Амелин А.В., Давыдов О.С. и др. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. М.: Изд-во РАМН, 2008. 32 с.

2. Бриль Е.В., Томский А.А., Гамалея А.А., Под-дубская А.А., Федорова Н.В., Губарева Н.Н., Декопов А.В., Шабалов В.А. Медикаментозная терапия на фоне электростимуляции

субталамического ядра у пациентов с болезнью Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. № 115 (6-2). С. 73-78.

3. Гамалея А.А., Томский А.А., Поддубская А.А. и др. Эффективность двусторонней электростимуляции внутреннего сегмента бледного шара в лечении сегментарной и генерализованной форм дистонии. Медицинский алфавит // Неврология и психиатрия. 2017. № 2 (229). С. 47-55.

4. Исагулян Э.Д., Шабалов В.А. Хирургическое лечение центральных болевых синдромов // Нейрохирургия. 2009. № 3. С. 8-16.

5. Исагулян Э.Д., Томский А.А., Салова Е.М., Трошина Е.М, Дорохов Е.В., Шабалов В.А. Результаты применения стимуляции моторной коры головного мозга в лечении хронических болевых синдромов // Вопросы нейрохирургии. 2015. № 79 (6). С. 46-60.

6. Исагулян Э.Д., Томский А.А., Шабалов В.А., Салова Е.М. Хроническая электростимуляция спинного мозга в лечении синдрома оперированного позвоночника // Хирургия позвоночника. 2015. № 12 (3). С. 33-43.

7. Кандель Э.И. Современная хирургия боли. М.: ВНИИМИ, 1986. 72 с.
8. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004. 144 с.

9. Томский А.А., Бриль Е.В., Шабалов В.А., Федорова Н.В. Электростимуляция области субталамического ядра при болезни Паркинсона // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2006. № 3. С. 14-17.

10. Чурюканов М.В., Дорохов Е.В. Фармакорези-стентная нейропатическая боль // Неврология, нейроп-сихиатрия, психосоматика. 2013. № 2. С. 84-88.

11. Шабалов В.А. Нейрохирургическое лечение экстрапирамидных расстройств // Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению / под ред. В.Н. Шток, И.А. Иванова-Смоленская, О.С. Левин. М.: МЕДпресс-информ, 2002. С. 552-566.

12. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрово-го исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей // Российский журнал боли. 2012. № 3-4. С. 10-14.

13. Akbarian-Tefaghi L., Zrinzo L., Foltynie T. The use of deep brain stimulation in Tourette syndrome // Brain Sci. 2016. Vol. 6, N 3. pii E35.

14. Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P. et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias // Eur. J. Neurol. 2011. Vol. 18, N 1. P. 5-18.

15. Albanese A., Abbruzzese G., Dressler D. et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement // J. Neurol. 2015. Vol. 262, N 10. P. 2201-2213.

16. Albright A. Continuous intrathecal baclofen infusion for spasticity of cerebral origin // JAMA. 1993. Vol. 270. P. 2475-2477.

17. Andrews C., Aviles-Olmos I., Hariz M., Foltynie T. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A metaregression of individual patient outcomes // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2010. Vol. 81, N 12. P. 1383-1389.

18. Arzimanoglou A., Cross J.H., Gaillard W.D. et al. Pediatric epilepsy surgery. John Libbey Eurotext Edition. UK, 2016.

19. Beekwilder J.P., Beems T. Overview of clinical applications of vagus nerve stimulation // J. Clin. Neurophysiol. 2010. Vol. 27. P. 130-8.

20. Surgical Management of Pain / K.J. Burchiel (ed.) New York: Thieme, 2002.

21. Burdick A.P., Okun M.S., Foote K.D. Deep brain stimulation for tremor / Krames E.S., Hunter Peckham P., Rezai A.R. (eds.) Neuromodulation. Elsevier, 2009. P. 549-559.

22. Cruccu G., Aziz T.Z., Garcia-Larrea L. et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain // Eur. J. Neurology. 2007. Vol. 14. P. 952-970.

23. Cruccu G., Sommer C., Anand P. et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009 // Eur. J. Neurology. 2010. Vol. 17. P. 1010-1018.

24. Dario A., Scamoni C., Bono G., Ghezzi A., Zaffaroni M. Functional improvement in patients with severe spinal spasticity treated with chronic intrathecal baclofen infusion // Functional Neurology. 2001. Vol. 4, N 16. P. 311-315.

25. Deer T.R., Prager J., Levy R. et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinal) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. Neuromodulation. 2012. Vol. 15, N 5. P. 436-464.

26. Dekopov A.V., Shabalov V.A., Tomsky A.A., Hit M.V., Salova E.M. Chronic Spinal Cord Stimulation in the Treatment of Cerebral and Spinal Spasticity // Stereotact Funct Neurosurg. 2015. Vol. 93. P. 133-139.

27. Deuschl G., Schade-Brittinger C., Krack P. et al. German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355, N 9. P. 896-908.

28. Dworkin R.H., O'Connor A.B., KentJ. et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations // Pain. 2013. Vol. 154, N 11. P. 2249-2261.

29. Ferrante F.M., Veid-Boncor T.P. Epidural and intratecal opioid administration // Neuromodulation. 2003. Vol. 4. P. 123-134.

30. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R. et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease // Eur. J. Neurol. 2013. Vol. 20, N 1. P. 5-15.

31. Fontaine D., Hamani C., Lozano A. Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature // J. Neurosurg. 2009. Vol. 110, N 2. P. 251-256.

32. Fisher R., Salanova V., Witt T. et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy // Epilepsia. 2010. Vol. 51. P. 899-908.

33. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy // Epilepsia. 2014, Apr. Vol. 55, N 4. P. 475-482.

34. Fisher R.S., Cross J.H., D'Souza C. et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types // Epilepsia. 2017. Vol. 58, N 4. P. 522-530.

35. Gybels J., Erdine S., Maeyaert J. et al. (EFIC) Neuro-modulation of Pain. A consensus statement prepared in Brussels 16-18 January 1998 by the following Task Force of the European Federation of IASP Chapters // Eur. J. Pain. 1998. Vol. 2. P. 203-209.

36. Joseph I Sirven Management of Epilepsy Comorbidities. Continuum (Minneap Minn). 2016, Feb. Vol. 22 (1 Epilepsy). P. 191-203.

37. Mark S. Greenberg. Handbook of neurosurgery. 8th ed. New York: Thieme, 2016.

38. McLaughlin J., Bjornson K., Temkin N. et al. Selective dorsal rhizotomy: meta-analysis of three randomized controlled trials // Dev. Med. Child. Neurol. 2002. Vol. 44. P. 17-25.

39. Mertens P., Sindou M. Selective peripheral neurotomies for the treatment of spasticity // M. Sindou, R. Abbott. Neurosurgery for spasticity. A multidisciplinary approach. New York: Springer Verlag, 1991. P. 119-132.

40. Mohamad Z., Koubeissi R., Maciunas J. International Epilepsy Colloquium (Cleveland). Exstratemporal lobe epilepsy surgery. John Libbey Eurotext Edition. UK, 2011.

41. Morrell M.J. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy // Neurology. 2011. Vol. 77. P. 1295-1304.

42. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Surgery for Epilepsy // JAMA. 1990. Vol. 264. P. 729-733.

43. Nicholson B.D. Neuropathic Pain: New Strategies to Improve Clinical Outcome // Medscape Neurology. 2005, Jan 31.

44. Nikkhah G., Carvalho G.A., Pinsker M. Functional neurosurgery in Parkinson's disease: a long journey from destruction over modulation towards restoration. In: Nikkhah G., Pinsker M. (Eds.). Stereotactic and functional neurosurgery // Acta Neurochir Suppl. Springer-Verlag, 2013. Vol. 117. P. 5-11.

45. Pollak P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease - patient selection // Lozano A.M., Hallett M. (Eds.). Handbook of Clinical Neurology. Brain stimulation. Elsevier B.V., 2013. Vol. 116. P. 97-105.

46. Rosenow F., Ryvlin Ph., Luders H. International Epilepsy Colloquium (Marburg). The mesial temporal lobe epilepsies. John Libbey Eurotext Edition. UK, 2011.

47. Salanova V., Witt T., Worth R. et al.; SANTE Study Group. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy // Neurology. 2015, Mar. 10. Vol. 84 (10). P. 1017-1025.

48. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology.

49. Schuepbach W.M., Rau J., Knudsen K. et al.; EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 368 (7). P. 610-622.

50. Shorvon S.D. The etiologic classification of epilepsy // Epilepsia. 2011, Jun. Vol. 52 (6). P. 1052-1057.

51. Shih J.J., Whitlock J.B., Chimato N., Vargas E.,

Karceski S.C., Frank R.D. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016 // Epilepsy Behav. 2017, Feb 22. pii: S1525-5050(16)30422-X.

52. Stimulation of the Peripheral Nervous System. The Neuromodulation Frontier / K.V. Slavin (ed.). Prog. Neurol. Surg. Basel, Karger, 2016.

53. Speelman J.D., Contarino M.F., Schuurman P.R., Tijssen M.A., de Bie R.M. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and outcomes // Eur. J. Neurol. 2010. Vol. 17 (Suppl. 1). P. 102-106.

54. Steinbok P. Outcomes after selective dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy // Childs Nerv. Syst. 2001. Vol. 17. P. 1-18.

55. Taira T. Peripheral Procedures for Cervical Dystonia // A.M. Lozano, P.L. Gildenberg, R.R. Tasker (Eds.). Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. 2nd ed. Springer-

Verlag, 2009. Vol. 1-2. P. 1885-1909.

56. Vidailhet M., Grabli D., Roze E. Deep Brain Stimulation in Dystonia // D. Tarsy, J.L. Vitek, P.A. Starr, M.S. Okun (Eds.). Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. Humana Press, 2008. P. 305-319.

57. Volkmann J., Wolters A., Kupsch A. et al.; DBS study group for dystonia. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial // Lancet Neurol. 2012. Vol. 1, N 12. P. 1029-1038.

58. Waters R.L. Upper extremity surgery in stroke patients // Clin. Orthop. Relat. Res. 1978. Vol. 131. P. 30-37.
59. Williams A., Gill S., Varma T. et al.; PD SURG Collaborative Group. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial // Lancet Neurol. 2010. Vol. 9, N 6. P. 581-591.

60. Wojtecki L., Groiss S.J., Hartmann C.J. et al. Deep brain stimulation in Huntington's disease - Preliminary evidence on pathophysiology, efficacy and safety // Brain Sci. 2016. Vol. 6. E38: 1-15.

6.5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ И ЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕВРАЛГИИ ЧЕРЕПНЫХ НЕРВОВ

А.Н. Коновалов, В.Н. Шиманский, А.В. Козлов

Для возникновения невралгии черепного нерва необходимо формирование очага демиелинизации в зоне входа нервного корешка в ствол головного мозга. В результате раздражение чувствительных рецепторов (тактильное, температурное, болевое) приводит к распространению возбуждения в очаге демиелинизации на соседние волокна и появлению очень сильной, стреляющей боли в зоне иннервации нерва. Этот процесс патологического возбуждения имеет большое сходство с таковым при эпилепсии, и противосудорожные средства составляют основу консервативного лечения.

6.5.1. Невралгия тройничного нерва {tic *doulоureux, neuralgia quinti major)*

Заболеваемость составляет 4 на 100 тыс. населения в год. В подавляющем большинстве случаев (примерно в 98%) невралгия тройничного нерва обусловлена сдавлением корешка нерва вблизи его входа в ствол мозга атипично расположенным сосудом (обычно - петлей верхней мозжечковой артерии) и развивающейся в месте пульсирующей компрессии демиелинизацией нервных волокон. Однако для развития демиелинизации существенное значение имеют генетическая предрасположенность, наследственные особенности обмена миелина, поскольку контакт корешка тройничного нерва с артерией выявляется у большинства людей.
В 2% случаев невралгия тройничного нерва является следствием локальной демиелинизации у больных рассеянным склерозом, но для возникновения боли также необходим нейроваскулярный конфликт. Рассеянный склероз выявляется у 20% больных с двусторонней невралгией тройничного нерва.

Боль сохраняется в течение нескольких секунд, но приступы могут повторяться много раз в сутки. Диагностическое значение имеет возникновение боли при компрессии точек выхода ветвей тройничного нерва, точнее, надглазничного, подглазничного и подбородочного нервов.

Изредка, по аналогии с эпилептическим, встречается тригеминальный статус - практически постоянные интенсивные боли, провоцируемые любым минимальным стимулом (вплоть до движения пальцами руки).

Основным препаратом, применяющимся в консервативном лечении невралгии тройничного нерва, является карбамазепин в суточной дозе 600-8001200 мг, разделенной на 3-4 приема. Карбамазепин вызывает значительное ослабление или прекращение болей примерно в 70% случаев. Механизм действия карбамазепина, как и при эпилепсии, связан с повышением порога судорожной готовности нейронов в

очаге раздражения. При неэффективности карбамазепина иногда может оказаться эффективным габапентин (начинают с 300 мг в день в 3 приема в течение 3 сут, затем постепенно увеличивают дозу до минимальной клинически эффективной, обычно - 800-1200 мг/сут) или прегабалин. Может также применяться баклофен (начинают с 5 мг/сут с постепенным повышением на 5 мг каждые 3 сут; суточная доза делится на 3-4 приема, обычно бывает достаточно 20-30 мг/сут).

При неэффективности консервативного лечения и отсутствии противопоказаний показана микрова-скулярная декомпрессия корешка тройничного нерва (рис. 6.1, см. цв. вклейку). Операция производится под наркозом. Выполняется небольшая костно-пла-стическая трепанация чешуи затылочной кости, мозжечок незначительно смещается вниз и медиально, визуализируются тройничный нерв и сдавливающий его сосуд. Сосуд путем микропрепаровки отводится от нерва, и между ним и нервом устанавливается нейро-протектор - кусочек тефлоновой ваты или вспененного латекса. Прекращение боли сразу или в течение нескольких дней после операции наблюдается у абсолютного большинства больных.
При соматических противопоказаниях к операции, отказе больного от операции, а также в случае сохранения БС после операции эффективна радиохирургия - точечное облучение корешка тройничного нерва в однократной очаговой дозе около 90 Гр.

Другие методики - блокада или алкоголизация ветвей тройничного нерва, разрушение гассерова узла и т.д. - имеют преимущественно историческое значение. Эффект деструктивных вмешательств обусловлен дерецепцией, устранением триггерных стимулов, но чреват развитием *anesthesia dolorosa* (еще более тяжелой формы БС). Сегодня деструктивные вмешательства иногда применяют при неэффективности микроваскулярной декомпрессии, но более эффективным методом в такой ситуации являются радиохирургия или хроническая стимуляция двигательной зоны коры головного мозга.

Крайне редко встречается невралгия тройничного нерва при опухолях основания черепа. Помимо удаления опухоли, необходим поиск и устранение возможного нейроваскулярного конфликта. После операции боль обычно проходит.

НЕВРАЛГИЯ ДРУГИХ ЧЕРЕПНЫХ НЕРВОВ

Чаще языкоглоточного. Встречается намного реже, чем невралгия тройничного нерва. Обусловлена теми же факторами - демиелинизацией в сочетании с сосудистой компрессией. Лечение хирургическое: микро-васкулярная декомпрессия.

6.6. ГЕМИФАЦИАЛЬНЫЙ СПАЗМ

А.Н. Коновалов, А.В. Козлов

Гемифациальный спазм - внезапно возникающие насильственные сокращения мимической мускулатуры с одной стороны, обычно безболезненные; могут сопровождаться слезотечением, учащаться при ситуациях, связанных с повышением артериального давления (волнение и пр.), повторяться от нескольких раз в год до нескольких в минуту.

Патогенез тот же, что и при невралгии тройничного нерва, - сдавление лицевого нерва в мостомозжеч-ковой цистерне атипично расположенным сосудом, чаще артериальным. В отличие от невралгии тройничного нерва при этом виде патологии противосудо-рожные средства неэффективны.
Лечение - хирургическое, микроваскулярная декомпрессия лицевого нерва. Компримирующий сосуд смещают в сторону от нерва и между ними устанавливают протектор, чаще из тефлонового фетра. Гемифациальный спазм в подавляющем большинстве случаев проходит сразу после операции.

Глава 7. Сознание и его расстройства. Коматозные состояния

В.И. Скворцова, Е.И. Гусев, О.Б. Белоусова, А.С. Никифоров, А.А. Никонов

7.1. СОЗНАНИЕ

В клинической практике термином «ясное сознание» обозначаются адекватное восприятие и осмысление окружающей обстановки, ориентация в пространстве и времени, осознание себя, способность к познавательной деятельности. Проявления сознания, в частности осознанное поведение, возможны лишь при наличии определенного уровня бодрствования. У бодрствующего здорового человека уровень сознания изменчив и зависит от характера выполняемой работы, заинтересованности, ответственности, физического и эмоционального состояния.

7.1.1. Нарушения сознания

Причинами изменений сознания является нарушение функций активирующих структур ретикулярной формации ствола и других отделов лимбико-ретикуляр-ного комплекса, определяющих общий уровень бодрствования, регулирующих тонус коры больших полушарий и ее интегративную деятельность. Нарушения сознания возможны и при первичном массивном поражении коры обоих больших полушарий, а также их связей с лимбико-ретикулярным комплексом.

Ограничение экзогенных воздействий на рецепторные аппараты человека, его длительная изоляция и сопутствующий ей информационный голод снижают уровень сознания. Полная дезафферентация ведет к погружению человека в состояние сна. Это явление можно рассматривать как следствие снижения уровня активности ретикулярной формации оральных отделов ствола, головного мозга.
Нарушения сознания подразделяют на непродуктивные и продуктивные. Непродуктивные формы расстройства сознания характеризуются его угнетением, сопровождающимся уменьшением психической и двигательной активности, снижением уровня бодрствования. Продуктивные характеризуются дезинтеграцией психических функций на фоне бодрствования и двигательной активности (делирий, онейроидный синдром, аменция и пр.) и обычно проявляются при эндогенных или экзогенных психозах.

Причинами расстройств сознания могут быть очаговые процессы в головном мозге или диффузные метаболические (токсические) поражения головного мозга. Причинами расстройств сознания вследствие очагового поражения головного мозга являются черепно-мозговая травма, церебральный инсульт или кровоизлияние под оболочки головного мозга, опухоли, инфекционно-вос-палительные и другие заболевания. Причинами нарушений сознания вследствие диффузного

метаболического поражения головного мозга могут быть экзоили эндогенные интоксикации, соматические и эндокринные заболевания, нарушения водно-электролитного обмена, гипоксия и пр.

7.1.2. Классификации уровней нарушений сознания

В соответствии с классификацией нарушений сознания А.Н. Коновалова и Т.А. Доброхотовой (1998), созданной в процессе обследования больных с ЧМТ, выделяется 7 уровней состояния сознания: сознание ясное, оглушение умеренное и глубокое, сопор, кома умеренная, глубокая и терминальная. Эта классификация может быть применена и при дифференцировке нарушений сознания у других больных неврологического профиля, а также у соматических больных с неврологическими осложнениями.

Ясное сознание - сохранность всех психических функций, прежде всего способности к правильному восприятию и осмыслению окружающего мира и собственного «Я». Ведущие признаки - бодрствование, полная ориентировка, адекватные реакции.
По глубине угнетения сознания выделят оглушение, сопор и кому.

Оглушение - угнетение сознания, характеризующееся снижением уровня бодрствования, сонливостью, повышением порога восприятия внешних раздражителей, торпидностью психических процессов, неполнотой или отсутствием ориентировки. По А.Н. Коновалову и Т.А. Доброхотовой выделяют умеренное и глубокое оглушение. При умеренном оглушении активное внимание снижено, речевой контакт возможен, иногда требуется повторение вопроса, ответы лаконичные. Больной открывает глаза спонтанно или сразу же при обращении к нему. Двигательная реакция на боль активная, целенаправленная. Отмечаются истощаемость, вялость, обеднение мимики, сонливость. Контроль над функциями тазовых органов сохранен. Ориентация во времени, лицах, окружающей обстановке может быть неполной. В случаях глубокого оглушения отмечается выраженная сонливость, речевой контакт существенно затруднен. Вопросы и задания нередко приходится повторять. Больной отвечает на вопросы с выраженным промедлением, чаще односложно, возможны персеверации, выполняет лишь элементарные задания. Реакция на боль координирована. Контроль над функциями тазовых органов ослаблен.

Сопор - угнетение сознания с патологической сонливостью и аспонтанностью и сохранными координированными защитными двигательными реакциями, открыванием глаз и односложными ответами в ответ на боль или резкий звук. Зрачковые, корнеаль-ные, глотательные и глубокие рефлексы сохранены. Контроль над функциями тазовых органов нарушен. Жизненно важные функции сохранены.

Коматозное состояние (от греч. *koma* - глубокий сон) - выключение сознания с полной утратой восприятия окружающего мира, самого себя и других признаков психической

деятельности. При этом в зависимости от глубины комы почти полностью или полностью утрачены реакции на внешние раздражители.
Кома может возникать остро или подостро, проходя предшествующие ей стадии оглушения, сопора. По глубине нарушения сознания и состоянию жизненно важных функций Н.К. Боголепов (1962) выделяет 4 степени комы: умеренная, выраженная, глубокая и терминальная.

По А.Н. Коновалову и соавт. (1985; 1998) каждая степень комы имеет следующие клинические особенности:

• Кома I степени (умеренная кома): больного нельзя разбудить, он не реагирует на громкий звук, не открывает глаза; при болевых раздражениях отмечаются координированные и некоординированные защитные движения (обычно по типу почесывания места укола и отдергивания конечностей). Иногда возможно спонтанное двигательное беспокойство. Зрачковые и роговичные рефлексы сохранены. Появляются рефлексы орального автоматизма и патологические стопные рефлексы. Глотание затруднено. Защитные рефлексы верхних дыхательных путей относительно сохранены. Контроль над сфинктерами нарушен. Дыхание и сердечнососудистая деятельность достаточно стабильны, без угрожающих жизни отклонений. На ЭЭГ отмечаются умеренные диффузные изменения в форме нерегулярного α-ритма, медленной биоэлектрической активности.

• Кома II степени (глубокая кома): у больного отсутствуют защитные движения на боль, лишь на сильные болевые раздражения могут возникать некоординированные разгибательные или сгибательные движения в конечностях. Отмечаются разнообразные изменения мышечного тонуса: от генерализованной горметонии до диффузной гипотонии, возможна диссоциация по оси менингеальных симптомов: исчезновение ригидности затылка при остающемся синдроме Кернига. Наблюдаются мозаичные изменения кожных, сухожильных, роговичных, а также зрачковых рефлексов (в случае отсутствия фиксированного мидриаза) с преобладанием их угнетения. Самостоятельное дыхание и сердечно-сосудистая деятельность сохранены, однако наблюдаются их нарушения. На ЭЭГ α-ритм отсутствует, преобладает медленная активность, билатерально регистрируются пароксизмальные вспышки медленных или острых волн, чаще с преобладанием их в передних отделах больших полушарий.
• Кома III степени (терминальная кома): характерны мышечная атония, арефлексия, неподвижность глазных яблок, критические нарушения жизненно важных функций: расстройства ритма и частоты дыхания или апноэ, выраженная тахикардия, тенденция к снижению систолического АД ниже 90 мм рт.ст. На ЭЭГ регистрируются редкие медленные волны или спонтанная биоэлектрическая активность. Поддержание жизненных функций возможно только при проведении реанимационных мероприятий.

Чем глубже кома и дольше ее длительность, особенно при очаговом поражении головного мозга, тем хуже прогноз. Борьба за жизнь больного, находящегося в коме I-II степени, может быть перспективна в первую очередь при коматозных состояниях вследствие диффузных метаболических (токсических) поражений головного мозга.

Для быстрого ориентировочного определения тяжести общего состояния больного с ЧМТ на международном конгрессе травматологов в г. Глазго в 1977 г. была предложена шкала ком Глазго. По этой шкале оцениваются в баллах: открывание глаз (спонтанное - 4 балла; на звук - 3; на боль - 2; отсутствие реакции - 1 балл), речь (развернутая спонтанная речь - 5 баллов; произнесение отдельных фраз - 4; произнесение отдельных слов в ответ на боль или спонтанно - 3; невнятное бормотание - 2; отсутствие речевого ответа на внешние раздражители - 1 балл) и движения (движения, выполняемые по команде, оцениваются в 6 баллов; определяемые локализацией боли - 5; отдергивание конечности в ответ на боль - 4; патологические сгибательные движения - 3; патологические разгибательные движения - 2; отсутствие двигательных реакций - 1 балл). Оценка состояния больного происходит путем определения баллов в каждой подгруппе и их суммирования. Сумма баллов в какой-то степени позволяет судить о прогнозе болезни.

Классификация А.Н. Коновалова и соавт. хорошо коррелирует со шкалой комы Глазго. Максимальная сумма по шкале Глазго может составлять 15 баллов и возможна лишь при ясном сознании; 13-14 баллов указывают на вероятность умеренного оглушения; 10-12 - на глубокое оглушение; 8-9 - на сопор; 6-7 - на умеренную кому; 4-5 - на глубокую кому; 3 и меньше - на терминальную кому.

7.2. ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЕМ СОЗНАНИЯ

Определенные полезные сведения при поступлении больного могут быть извлечены из анамнеза (со слов сопровождающих лиц и возможной медицинской документации). При этом важно получить информацию об имеющихся хронических заболеваниях (болезни сердца, крови, печени, почек, СД, наличие в недавнем прошлом черепных травм, стрессовых ситуаций и суицидальных попыток и др.), предшествовавших развитию комы особенностях в состоянии больного (судорожные приступы, рвота, диплопия, головокружение, цефалгия, кардиалгия, выраженный подъем АД, запой и т.д.). Острое развитие нарушений сознания может быть обусловлено инсультом, гипогликемией; предшествующие коме спутанность сознания, делирий могут свидетельствовать о метаболической или токсической причине.

При обследовании важны результаты общего, соматического и неврологического осмотра. При общем осмотре надо обратить внимание на возможные признаки травматического повреждения головы, шеи, туловища и конечностей, прикусы языка, следы упускания мочи. Важно отметить состояние покровных тканей, в частности цвет и особенности кожи. Горячая и сухая кожа может быть при тепловом ударе, сухая кожа со следами расчесов характерна для диабетической и уремической комы, влажная и липкая - для передозировки наркотическими веществами, гиперинсулинизма, инфаркта миокарда или легкого. Бледной кожа бывает при уремии; бледной и влажной - при гипогликемии, при большой кровопотере; розовой - при АГ, алкоголизме. Выраженная гиперемия кожи - признак алкогольной интоксикации, кровоизлияния в головной мозг. Наличие геморрагических высыпаний на туловище и на конечностях - возможное проявление гнойного менингита, менингококцемии (синдром Уотерхауза-Фридериксена). Цианоз лица и шеи обычно указывает на дыхательную недостаточность, в частности тромбоэмболию легочной артерии. Желтушность склер, кожи, асцит позволяют предположить поражение печени, включая онкологический процесс. Множественные следы от инъекций обычны у больных с инсулинозависимой формой СД, а также у наркоманов и т.д. При осмотре больных с нарушением сознания следует обращать внимание на запах, исходящий от больного и изо рта больного: он может помочь в диагностике нарушений сознания, обусловленных алкогольной, диабетической (запах ацетона), уремической (запах аммиака) и других интоксикаций.

Гипотермия при бессознательном состоянии может быть следствием переохлаждения, иногда при тяжелой общей инфекции (обычно у пожилых), септическом и кардиогенном шоке, метаболических расстройствах (уремия, микседема), отравлении этиловым спиртом или барбитуратами, хлоралгидратом, метаквалоном, наркотиками, производными фенотиазина, антибиотиками из группы тетрациклина, трициклическими антидепрессантами.

Гипертермия при бессознательном состоянии проявляется при инфекционных заболеваниях, в частности пневмонии, менингите, сепсисе; при тепловом ударе, тиреотоксическом кризе, белой горячке, отравлениях салицилатами, метиловым спиртом, никотином, паральдегидом, холинолитиками.

В процессе общесоматического обследования больного необходимо выяснить состояние жизненно важных функций. Институт нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко предлагает оценивать данные о состоянии дыхания, пульса, АД и температуры тела следующим образом:

• нет нарушений - дыхание 12-20 в минуту, пульс

60-80 в минуту, АД 110/60-140/80 мм рт.ст., температура тела не выше 36,9 °С;

• умеренные нарушения - умеренное тахипноэ (21-30 в минуту), умеренная брадикардия (5159 в минуту) или тахикардия (81-100 в минуту), умеренная АГ (АД 140/80-180/100 мм рт.ст.) или гипотензия (ниже 100/50-90/50 мм рт.ст.), субфебрилитет (37-37,9 °С);

• выраженные нарушения - резкое тахипноэ (31-40 в минуту) или брадипноэ (8-10 в минуту), резкая брадикардия (41-50 в минуту) или тахикардия (101-120 в минуту), резкая АГ (от 180/100 до 220/120 мм рт.ст.) или гипотензия (90/50-70/40 мм рт.ст.), выраженная лихорадка (38,0-38,9 °С);

• грубые нарушения - крайняя степень тахипноэ (свыше 40 в минуту) или брадипноэ (менее 8 в минуту), крайняя степень брадикардии (менее 40 в минуту) или тахикардии (свыше 120 в минуту), крайняя степень АГ (свыше 220/120 мм рт.ст.) или гипотензии (максимальное давление ниже 70 мм рт.ст.), выраженная лихорадка (39,039,9 °С);

• критические нарушения - периодическое дыхание или его остановка, максимальное АД ниже 60 мм рт.ст., несосчитываемый пульс, гипертермия (40 °С и выше).

7.2.1. Неврологический осмотр

В процессе неврологического обследования больных повышенное внимание обращается на следующие клинические проявления, имеющие особую информативность.

• уровень сознания;

• менингеальные симптомы;

• состояние дыхания;

• очаговые симптомы, в частности:

◊ состояние зрачков и зрачковые реакции;

◊ положение глаз в покое и при стимуляции вестибулярного аппарата;

◊ состояние двигательной сферы и рефлексов.

7.2.1.1. СОСТОЯНИЕ ДЫХАНИЯ

Топической диагностике патологического очага в головном мозге и определению причины комы могут способствовать сведения о состоянии функции дыхания. Так, периодическое дыхание по типу Чейна-Стокса (чередование эпизодов учащенного дыхания и апноэ) чаще возникает при двустороннем поражении глубинных отделов обоих полушарий или нарушениях функций стволовых структур и может быть первым признаком транстенториального вклинения медиоба-зальных отделов височной доли в щель Биша.

Центральная нейрогенная гипервентиляция (регулярное, учащенное, глубокое дыхание) обычно указывает на поражение покрышки ствола между нижним отделом среднего мозга и средней третью моста или на диффузную корковую и стволовую дисфункцию, может быть следствием метаболического ацидоза (при диабетическом кетоацидозе, уремии, отравлении этиленгликолем). Центральная нейрогенная гипервентиляция нередко проявляется у больных пневмонией, при нейрогенном отеке легких, метаболическом ацидозе, в частности диабетической или уремической коме, может быть проявлением печеночной комы, следствием отравления салицилатами.

• Гиповентиляция (редкое поверхностное, ритмичное дыхание) может наблюдаться при глубокой коме различного происхождения, часто при передозировке и отравлении транквилизаторами и другими лекарственными средствами.

• Апнейстическое дыхание, состоящее из продолжительного судорожного вдоха, за которым следует пауза (апноэ), обычно указывает на поражение моста.

• Атактическое дыхание, нерегулярное и неустойчивое, а также кластерное дыхание с нерегулярными паузами между короткими периодами гипервентиляции указывают на поражение моста и верхних отделов продолговатого мозга и часто являются признаками терминального состояния.

• Атональное дыхание, проявляющееся судорожными вдохами (гаспинг-дыхание), - признак поражения нижних отделов ствола, предвещающий наступление остановки дыхания.

7.2.1.2. ЗРАЧКИ И ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

У больного с нарушением сознания необходимо обратить внимание на симметричность зрачков, их диаметр и реакцию на свет. Симметричные узкие (менее 2 мм), реагирующие на свет зрачки могут указывать на метаболический характер нарушений сознания или обусловленность поражением диэн-цефального отдела мозга. Не реагирующие на свет зрачки средней величины - обычное следствие поражения крыши или покрышки среднего мозга; при этом в первом случае зрачки правильной формы, во втором могут быть неправильной формы и неравномерными.

Широкий, не реагирующий на свет зрачок свидетельствует об ипсилатеральном поражении вегетативных ядер или ствола глазодвигательного нерва. Очень узкие (точечные, диаметр менее 1 мм) зрачки с вялой реакцией на свет - признак поражения моста мозга, в частности кровоизлияния в мост, но может быть также следствием передозировки барбитуратов или наркотических средств. Возможны такие узкие зрачки и у больных с глаукомой, которым проводится закапывание пилокарпина и подобных лекарственных средств.

Сохранность зрачковых реакций даже при глубокой коме с угнетением других стволовых функций - признак метаболической комы. Исключением является отравление холинолитиками (атропином, скополамином*[9] белладонной и др.), при котором зрачки резко расширены, ареактивны, Широкие, не реагирующие на свет зрачки с обеих сторон возможны при асфиксии, выраженной гипотермии, они могут оказаться признаком смерти мозга.

Изменения положения глазных яблок. Синхронные или асинхронные расстройства взора характерны для патологического очага с различной локализацией в мозге. Так, при поражении большого полушария взор нередко повернут в сторону очага. Если нарушены функции промежуточного или среднего мозга, возможны парез или паралич взора вверх, нередко в сочетании с расстройством конвергенции глазных яблок (синдром Парино). В случаях локализации процесса в покрышке моста взор может быть повернут в сторону, противоположную патологическому очагу. При поражении, в частности сдавлении, глазодвигательного нерва на ипсилатеральной стороне глаз прикрывается паретичным верхним веком; если это веко пассивно приподнять, глаз оказывается повернут кнаружи, а зрачок его при этом расширен.

Кроме того, у больного с нарушением сознания следует проверить **стволовые рефлексы: окулоце-фалический** и **вестибулоокулярный калорический.** При сохранных стволовых рефлексах, как это обычно бывает при метаболических (токсических) причинах, у больного при пассивных поворотах и наклонах головы взор поворачивается в противоположную сторону (феномен «головы и глаз куклы», положительный окулоцефалический рефлекс); если этого не происходит, надо думать о деструкции структур ствола головного мозга.

При оценке рефлекторных движений глазных яблок в процессе проверки окулоцефалического рефлекса надо иметь в виду, что при коме, обусловленной двусторонним очаговым процессом в полушариях головного мозга, и метаболической коме возникает расторможенность стволовых структур и окулоцефа-лический, а также калорический окуловестибулярный рефлексы оказываются положительными. К этому следует добавить, что содружественные окулоцефа-лические реакции возможны лишь при целостности проводящих путей ствола на протяжении от верхних шейных сегментов спинного мозга и продолговатого мозга, в которых при поворотах головы

возникают вестибулярные и проприоцептивные импульсы, до среднего мозга, содержащего ядра глазодвигательных нервов, а также при сохранности медиальных продольных пучков, соединяющих эти структуры.

В случае дремотного состояния здорового человека в процессе проверки окулоцефалического рефлекса при первых 2-3 поворотах головы возникают содружественные повороты взора в противоположную сторону, но затем они исчезают, так как проведение пробы ведет к пробуждению больного.

У больных в коматозном состоянии при нарушении функций медиальных продольных пучков глазные яблоки спонтанно совершают несогласованные плавающие движения (симптом плавающих глаз). Эти движения являются следствием дезорганизации взора и всегда свидетельствуют о наличии очаговой патологии в покрышке ствола головного мозга.

При поражении медиального (заднего) продольного пучка может выявляться положительный**симптом Гертвига-Мажанди,** при котором глазное яблоко на стороне поражения повернуто книзу и кнутри, а другое - кверху и кнаружи. При проверке окулоцефалического рефлекса могут выявляться **межъядерная офтальмоплегия** и так называемый **полуторный синдром.**

7.2.2. Причины развития и клинические особенности отдельных коматозных состояний

Апоплексическая кома. Этот вариант коматозного состояния является следствием острого нарушения мозгового кровообращения, чаще геморрагического инсульта, реже массивного ишемического инсульта. При кровоизлиянии нарушения сознания возникают остро и могут сопровождаться психомоторным возбуждением. В большинстве случаев выявляются менингеальные симптомы. При сомнительной выраженности ригидности мышц шеи и симптома Кернига необходимо учитывать наличие скулового симптома Бехтерева. Лицо больного багровое, дыхание стерторозное, отмечается повторная рвота, возможны расстройства глотания. Пульс напряженный. АД обычно высокое (исключение - кровоизлияния при разрывах аневризмы). Выявляются разнообразные очаговые симптомы: вялость верхнего века, отдувание щеки при дыхании (симптом паруса), гипотония мышц, в связи с этим на стороне гемиплегии отмечаются «распластанное» бедро, ротированная кнаружи стопа. Сухожильные рефлексы в паретичных конечностях в острейшем периоде чаще снижены, затем повышаются, появляются патологические рефлексы (симптом Бабинского и т.п.). В случае проникновения крови в желудочковую систему, отека ствола мозга возможны горметонии. Спустя несколько часов появляется примесь крови в ЦСЖ. Отек дисков зрительных нервов может развиться в течение 12-24 ч. Множественные кровоизлияния в сетчатку обычны при разрыве аневризмы (синдром Терсона).

При ишемическом инсульте нарушения сознания, включая коматозное состояние, могут развиваться подостро или остро. При атеротромботическом инсульте угнетение сознания обычно происходит подостро. При кардиоэмболическом инсульте развитие коматозного состояния происходит остро и нередко сопровождается локальными или общими судорогами.

Апоплексиформная кома при инфаркте миокарда (кардиоцеребральный синдром) развивается остро в связи с нарушением системной и церебральной гемодинамики. Обычны одышка, цианоз, снижение АД, пульс учащенный, реже (при атриовентрикулярной блокаде) замедленный, слабый, иногда нитевидный; при этом возможны экстрасистолия, мерцательная аритмия, иногда проявляется акроартериоспастиче-ский рефлекс, характеризующийся исчезновением пульса на артериях конечностей. Возможны также психомоторное возбуждение, эйфория, галлюцинации, эпилептиформные приступы, абдоминальные и ренальные симптомы, гипертермия. В крови отмечаются лейкоцитоз, ускоренная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), повышение уровня ферментов (аминотрансферазы, лактатдегидрогеназы), тропони-новый тест обычно положительный. На ЭКГ и ЭхоКГ выявляются признаки обширного трансмурального инфаркта миокарда.

Комы при менингитах и энцефалитах. Развитие нарушений сознания обусловлено интоксикацией, очаговыми изменениями в веществе головного мозга, ликворо- и гемодинамическими расстройствами. Дополнительное значение в углублении расстройств сознания у этих больных могут иметь соматические осложнения в виде инфекции дыхательных путей, мочеполовой системы и др. осложнения. Характерен менингеальный синдром. При поражении вещества головного мозга или основания черепа отмечаются очаговые симптомы, включая вовлечение ЧН. Могут быть судорожные пароксизмы вплоть до развития ЭС. При менингококковом менингите и менинго-коккцемии возможна геморрагическая сыпь (синдром Уотерхауса-Фридериксена). При исследовании ЦСЖ отмечаются высокое ликворное давление и клеточно-белковая диссоциация. В ряде случаев (при геморрагических энцефалитах) в ЦСЖ возможна примесь крови. При туберкулезном менингите в ЦСЖ в 1,5-2,0 раза снижено содержание глюкозы и хлоридов.

Нарушения сознания при ЧМТ обусловлены травматическим повреждением головного мозга, его сосудов и оболочек, нарушением гемо- и ликвороди-намики и отеком мозга. Характеризуется общемозговой, менингеальной и очаговой симптоматикой. Возможны мидриаз, анизокория, плавающий взор, симптом Мажанди-Гертвига, снижение АД, брадикар-дия, тахипноэ, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, высокое ликворное давление и нередко измененная ЦСЖ. При краниографии возможно выявление костных повреждений. На КТ и МРТ могут быть выявлены очаги кровоизлияния, контузии мозга, зоны его отека.

Нарушения сознания при гипоксии (респираторная, гипоксическая кома). Развивается на фоне дыхательной недостаточности при хронических бронхолегочных заболеваниях, поражениях дыхательной мускулатуры, неправильном проведении ИВЛ. Основную роль в патогенезе играют гипоксия, респираторный метаболический ацидоз с нарушениями микроциркуляции и электролитного баланса. При острой гипоксии развитие комы бурное, при хронической - постепенное; тогда коме предшествуют цефал-гии, астериксис, мышечные фасцикуляции, иногда миоклонии, а также вялость, повышенная сонливость, оглушение, сопор. Лицо одутловатое, цианотичное, зрачки чаще сужены, шейные вены вздуты, возможны периферические отеки, снижение мышечного тонуса, часто выслушивается обилие хрипов в легких, иногда, напротив, «немые» легкие. Возможны тахикардия, аритмия, снижение АД, элементы бульбарного или псевдобульбарного синдромов, пирамидные и менингеальные симптомы. При длительной гипоксии развиваются полицитемия, иногда лейкоцитоз, эози-нофилия. Отмечаются выраженное снижение PaO_2 и повышение $PaCO_2$, рентгенологические признаки легочной патологии. На ЭКГ выявляются симптомы перегрузки правых отделов сердца.

Нарушения сознания при печеночной недостаточности. Возникают при выраженной недостаточности функций печени в связи с острым или хроническим гепатитом, циррозом печени, при наличии пор-токавальных анастомозов. Основную роль в патогенезе играют снижение антитоксической функции печени, скопление в тканях аммиака, фенолов, тирамина и пр., нарушение электролитного баланса. Развитие чаще постепенное, происходит на фоне астении, сонливости, оглушения, диспептических расстройств, признаков геморрагического синдрома. Характерны желтуха, кровоизлияния в кожу, расчесы, расширенные зрачки, мышечная ригидность, нарушения ритма дыхания, снижение АД, изменения размеров и консистенции печени; возможны увеличение селезенки, асцит и другие признаки портальной гипертензии. Для печеночной комы обычны анемия макроцитарно-го типа, билирубинемия, азотемия, снижение в крови уровня протромбина, холестерина, глюкозы, увеличение в плазме содержания аминофераз, щелочной фос-фатазы. В моче обнаруживают кристаллы билирубина, тирозина, лейцина. При быстро прогрессирующем нарушении функции печени прогноз хуже.

Нарушения сознания при почечной недостаточности (уремическая кома). Возникают на фоне острой или хронической почечной недостаточности. В первом случае причиной могут быть шок, коллапс, осложнение некоторых инфекционных заболеваний (геморрагическая лихорадка, лептоспироз), во втором - хронические почечные заболевания (гломе-рулонефрит, пиелонефрит, нефрит наследственный или в связи с системным заболеванием, поликистоз, амилоидоз почек, диабетический гломерулонефроз и др.). При этом играют роль выраженное уменьшение диуреза, диспротеинемия, нарушения электролитного баланса и

кислотно-основного состояния, анемия, интоксикация. Нарушения сознания развиваются постепенно, им могут предшествовать ГБ, ухудшение зрения, зуд, тошнота, рвота, сонливость, судороги, помрачение сознания. Кожа сухая, бледная, характерен запах аммиака изо рта, часто развиваются отеки, петехиальные геморрагии, фибрилляции мышц, нарушение ритма дыхания; возможны шум трения перикарда, анурия, анемия, лейкоцитоз, азотемия, повышение СОЭ, снижение pH и резервной щелочности крови, гипокальциемия и другие нарушения электролитного баланса, гипоизостенурия, альбуминурия, цилиндрурия, возможна гематурия.

Нарушения сознания при электролитных нарушениях (хлоргидропеническая кома)возникают в связи с потерей воды и кислотных ионов при неукротимой рвоте в случаях отравления, при стенозе привратника, панкреатите, почечной недостаточности, токсикозе в первой половине беременности. Обезвоживание сопровождается метаболическим алкалозом, нарушениями микроциркуляции, гидратации клеток и угнетением их функций. Развитию расстройств сознания способствуют бессолевая диета, применение диуретиков, надпочечниковая недостаточность. Коме предшествуют прогрессирующая общая слабость, апатия, анорексия, жажда, ГБ, повторные обмороки. Для этой формы характерны сухость кожи и слизистых оболочек, низкий тургор тканей, гипотермия, поверхностное дыхание, тахикардия, снижение АД, возможны коллаптоидное состояние, напряжение передней брюшной стенки, широкие зрачки, сухожильная гипорефлексия, фасци-кулярные подергивания, миоклонии, полиглобулия, умеренная азотемия, гипохлоремия, гипокальциемия.

Нарушения сознания при эклампсии (эклампсическая кома) возникает во второй половине беременности, обычно на фоне нефропатии (АГ, отеки, протеинурия). Большое значение в развитии комы имеют изменения церебральной гемодинамики, гипоксия и отек мозга, значительное повышение ВЧД. Коме предшествуют резкая ГБ, боли в эпигастрии, рвота, фасцикулярные подергивания, переходящие в судорожные пароксизмы. Характерны расширение зрачков, сухая гиперемированная кожа, цианоз лица, высокое АД, повышение мышечного тонуса, тризм, приступы тонических и клонических судорог; отмечаются расстройство дыхания, храп, асфиксия, судороги, нередко выявляются повышение сухожильных рефлексов, патологические рефлексы, менингеальные симптомы. Возможно развитие очаговой неврологической симптоматики, сопряженной с отеком мозга или кровоизлиянием в мозг. При лабораторном обследовании выявляются лейкоцитоз, ускорение СОЭ, гипернатриемия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, азотемия, альбуминурия, гематурия, лейко-цитурия, цилиндрурия. Ликворное давление высокое. Плод нередко погибает от гипоксии.

Нарушения сознания при отравлении окисью углерода (угарным газом). Нарушения сознания, включая коматозное состояние, чаще обусловлены

отравлением выхлопным газом, возникают также у угоревших. Вдыхание СО ведет к образованию кар-боксигемоглобина и развитию гемической гипоксии, токсическому влиянию на нервные клетки и на глию. Нарушению сознания предшествуют ГБ, ощущение сдавливания в височных областях, головокружение, одышка, учащенное сердцебиение, тошнота, рвота, оглушенность, иногда психомоторное возбуждение, гипер-кинезы. Отмечаются гипертермия, гиперемия, геморрагические высыпания, мидриаз. Дыхание поверхностное, иногда стерторозное (хрипящее, шумное), тахикардия, нередко аритмия, АД низкое, возможен коллапс. Возникают непроизвольные мочеиспускание и дефекация, клонусы стоп, симптом Бабинского, хореический гиперкинез, иногда опистотонус, ригидность затылочных мышц. Отмечаются лейкоцитоз, эритроцитоз, гипергемоглобинемия, карбоксигемоглобинемия, иногда гипергликемия, азотемия, метаболический ацидоз.

Нарушения сознания при отравлении фосфо-рорганическими соединениями (ФОС). Кома обусловлена отравлением (через кожу, с вдыхаемым воздухом или с пищей) ФОС, применяемыми в быту (тио-фос, хлорофос, меркаптофос, карбофос и т.п.). ФОС ингибируют холинэстеразу, что приводит к накоплению ацетилхолина, возбуждению холинореактивных систем с выраженными вегетативными расстройствами и нарушениями деятельности ЦНС. Начало бурное: боль в животе, диарея, обильный пот, миоз, миофи-брилляции, судороги. При коме появляется неприятный резкий ароматический запах изо рта, отмечаются цианоз, расширение зрачков, ларинго- и брон-хоспазм, дыхание поверхностное, аритмичное, иногда типа Чейна-Стокса; брадикардия, неустойчивость АД, систолический шум, гепатомегалия, нередко судороги, паралич дыхательной мускулатуры. Повышение содержания гемоглобина и эритроцитов в крови, снижение активности холинестеразы, альбуминурия и гематурия.

Нарушения сознания вследствие теплового удара (гипертермическая кома, тепловой удар, солнечный удар) обусловлены перегреванием организма, особенно в сочетании с физической перегрузкой, ведущим к водно-электролитным и гемодинами-ческим нарушениям, которые вызывают отек головного мозга. Нарушения сознания развиваются обычно постепенно. Перед потерей сознания возникают ГБ, шум в ушах, головокружение, вялость, одышка, тахикардия, диспептические нарушения, оглушенность. Для внешнего вида больных характерны гиперемия, гипертермия, мидриаз, горячая и сухая кожа, поверхностное учащенное дыхание, иногда нарушение его ритма, артериальная гипотензия, гипоили арефлек-сия, патологические рефлексы, менингеальные симптомы. Обычны гиповолемия, лейкоцитоз, гипохло-ремия, протеинурия, цилиндрурия; возможны гипо-калиемия, гипонатриемия, проявления диссеминиро-ванного внутрисосудистого свертывания, недостаточности функции печени. К развитию комы предрасполагают атеросклероз,

сердечная недостаточность, особенно у больных, принимающих диуретики, а также СД, алкоголизм, расстройства потоотделения.

Нарушения сознания при СД возникают у больных СД в связи с недостаточностью выработки инсулина, гипергликемии с гиперосмолярностью плазмы, нарушениям обмена с кетозом и ацидозом. Выделяют три варианта диабетической комы: кетонемическая гипергликемическая, гиперосмолярная и гиперлакта-цидемическая.

• *Кетонемическая гипергликемическая кома.* Обусловлена главным образом метаболическим ацидозом вследствие снижения утилизации кетоновых тел при избыточном кетогенезе в печени, значительным уменьшении щелочных резервов, нарушением катионного состава. Для кетонеми-ческой гипергликемической комы характерны шумное глубокое дыхание по типу Куссмауля, запах ацетона изо рта, снижение тонуса глазных яблок, узкие зрачки, сухая кожа, чаще бледная, тахикардия, снижение АД, возможно развитие коллапса, олигоили анурия, рвота, сухой язык, мышечная гипотония, гипоили арефлек-сия, иногда положительный симптом Кернига. Обычны гипергликемия, кетонемия, снижение pH крови, возможны гипонатриемия, гипокали-емия, гипохлоремия, гиперазотемия, глюкоза и ацетон в моче, относительная плотность мочи повышена.

• *Гиперосмолярная кома.* Это вариант диабетической комы, обусловленный значительными нарушениями кровоснабжения, гидратации и состава катионов клеток мозга при высоком осмотическом диурезе с потерей солей, развитием гиповолемии, снижением АД и другими расстройствами гемодинамики, ведущими к снижению фильтрации в почках, усугубляющему гиперосмоляцию плазмы. Может быть спровоцирована злоупотреблением углеводами, приемом диуретиков, сопутствующими заболеваниями. У больных отмечаются гипертермия, сухость кожи, нистагм, тоническое расходящееся косоглазие, учащенное глубокое дыхание без запаха ацетона, тахикардия, аритмия, низкое АД, при коллапсе - анурия. Возможно развитие очаговых симптомов, судорог, менингеально-го синдрома. Обычны отсутствие кетонемии, выраженная гипергликемия, повышение гемато-крита, уровня мочевины и осмолярности крови, лейкоцитоз, повышенная СОЭ. Возможна протеинурия, при этом ацетон в моче не определяется.

• *Гиперлактацидемическая кома.* Этот вариант диабетической комы обычно развивается в условиях гипоксии. К ее возникновению предрасполагают инфекционные болезни, применение бигуани-дов (антидиабетических средств - производных гуанидина), особенно при наличии у больного печеночной или почечной недостаточности. В патогенезе ведущую роль играют метаболический ацидоз с резким увеличением уровня лак-тата за счет повышения анаэробного гликолиза. Кома развивается медленно с постепенным нарастанием ацидоза и расстройства сознания. Характерны сухость и бледность кожи, амимия, мидриаз, изменение глубины и ритма

дыхания, нередко появляются дыхание по типу Куссмауля, тахикардия, снижение АД, гипоили арефлек-сия, иногда менингеальные симптомы. Обычны нерезкая гипергликемия, иногда нормогликемия, увеличение содержания лактата в крови с повышением соотношения лактат/пируват, снижение содержания бикарбоната и резервной щелочности крови с низким pH. Кетоацидоз отсутствует.

Гипогликемическая кома. Кома, обычно возникающая у больных СД при передозировке сахаропонижающих препаратов или при гиперинсули-низме в связи с наличием инсулинопродуцирующей опухоли поджелудочной железы. Возникает остро или подостро, начинается с ощущения выраженного голода, сопровождающегося общей слабостью, обильным потоотделением, сердцебиением, дрожью во всем теле, страхом, психомоторным возбуждением. Возможны неадекватные поведенческие реакции, диплопия. Характерны бледность, гипергидроз, тони-ко-клонические судороги, гипертония мышц, сменяющаяся снижением мышечного тонуса. Возможны расстройства глотания, тахикардия, аритмия. АД чаще снижено, отмечаются сухожильная гипорефлексия, иногда симптом Бабинского, гипогликемия. Запаха ацетона в выдыхаемом воздухе нет.

Надпочечниковая кома (гипокортикоидная). Гипокортицизм с резким снижением содержания глюко- и минералокортикоидов возникает при остром поражении надпочечников, синдроме Уотерхауса-Фридериксена, аддисоновой болезни, быстрой отмене глюкокортикоидной терапии. Развивающиеся на этом фоне нарушения водно-электролитного обмена приводят к вторичным расстройствам сосудистого тонуса и сердечной деятельности. Начало постепенное, реже - острое, нередко на фоне стрессовых ситуаций, инфекций. Проявляется общей слабостью, утомляемостью, анорексией, тошнотой, диареей, снижением АД, ортостатическими обмороками, иногда коллапсом. Для комы характерны гипотермия, бронзовая окраска кожи, гиперпигментация кожных складок, рубцов, геморрагический синдром. Обычны снижение массы тела, мышечная ригидность, арефлексия, дыхание поверхностное, иногда по типу Куссмауля; пульс мягкий, низкое АД, повторные рвоты, диарея, судорожные пароксизмы, гипонатриемия, гипохлоре-мия, гиперкалиемия, гипогликемия, возможны азотемия, лимфоцитоз, моноцитоз, эозинофилия. Снижено выделение калия, 17-кетостероидов, 17-оксикортико-стероидов.

7.2.3. Диагностика

В выявлении причины комы важную роль играют катамнестические сведения (со слов родственников, по медицинским документам и пр.), оценка соматического статуса.

В процессе неврологического осмотра следует обратить внимание на наличие менингеальных и очаговых симптомов. Из последних большое внимание уделяется состоянию зрачков: размеру, равномерности, реакции на свет; а также положению глаз, направленности и сочетанности их движений, реакции глазных яблок на

стимуляцию вестибулярного аппарата (окуловести-булярный калорический и окулоцефалический рефлексы).

При поражении одного из больших полушарий коматозное состояние обычно сопровождается отклонением взора в сторону очага (больной смотрит на очаг). Кратковременный поворот взора в сторону, противоположную очагу (больной отворачивается от очага), возможен во время эпилептического приступа, в острейшей стадии церебрального инсульта. На противоположной стороне выявляются очаговые симптомы. На стороне патологического процесса возможны признаки поражения глазодвигательного нерва, прежде всего расширение зрачка, что обычно свидетельствует о вклинении медиобазальных структур височной доли в тенториальное отверстие и является плохим прогностическим признаком.

При метаболической коме, обусловленной отравлением барбитуратами, карбамазепином, этиловым спиртом, гексамидином, транквилизирующими, седа-тивными препаратами и др., часто возникает нистагм. Кома в сочетании с гипервентиляцией - возможный признак метаболического ацидоза (диабетический кетоацидоз, лактатацидоз, уремия, отравление органическими кислотами) или респираторного алкалоза (печеночная энцефалопатия, отравление салицилата-ми и др.). Отек диска зрительного нерва возможен при гипоксии, а также надпочечниковой недостаточности. При печеночной недостаточности и гиперкальциемии возможно увеличение содержания белка в ЦСЖ. При метаболической коме результаты КТ/МРТ головного мозга и состав ЦСЖ могут быть в норме. Большое значение имеют биохимические исследования крови, определение pH крови, содержание в ней электролитов, глюкозы, мочевины, кальция, а также функциональные печеночные тесты. Необходимо провести по возможности полное соматическое обследование больного, лабораторные исследования (определение уровня глюкозы в крови, напряжение газов крови, гормонального профиля).
Наряду с общесоматическим и неврологическим обследованием важно проведение расширенного дополнительного обследования. Из лабораторных данных наиболее значимы общий анализ крови, определение в ней состава электролитов, в частности уровни калия и кальция, глюкозы, креатинина, ами-нотрансферазы, гемоглобина, исследование газового состава крови, расширенный биохимический анализ, анализ мочи. Если предполагается токсическая кома, проводится определение в крови и моче опиатов, кокаина, барбитуратов, седативных препаратов, антидепрессантов, алкоголя, других токсических веществ. Дополнительные исследования могут включать определение аммония, сывороточного магния, сывороточной амилазы, фолиевой кислоты, уровня сывороточного кортизола, витамина B_{12}, порфири-на, определение функции щитовидной железы. Во всех случаях показаны краниография, КТ и/или МРТ костей черепа и головного мозга, при необходимости ЭЭГ, вызванные потенциалы, диагностический поясничный прокол и результаты исследования ЦСЖ.

7.2.4. Лечение при коматозных состояниях

Больной в коме нуждается в интенсивной терапии в условиях реанимационных отделений. Больному в коматозном состоянии необходим тщательный уход, обеспечивающий поддержание жизнеспособности и профилактику осложнений.

Интенсивная терапия складывается из коррекции и поддержания жизненно важных функций. Ставятся следующие цели: предупреждение и лечение гипоксии и отека мозга; обеспечение нормальной вентиляции легких (по показаниям - интубация трахеи или трахеотомия, ИВЛ), поддержание системной и церебральной гемодинамики, улучшение метаболизма; дезинтоксикация, борьба с гипертермией; компенсация нарушений водно-электролитного обмена; восстановление и сохранение КОС, проведение в случае необходимости противошоковых мероприятий, удовлетворение энергетических потребностей организма; контроль функций тазовых органов, предупреждение и лечение осложнений (ателектаз, эмболия легочной артерии, отек легких, пневмония и др.), профилактика и лечение пролежней и др.

Параллельно с проведением реанимационных мероприятий принимаются меры, направленные на уточнение диагноза (уточнение анамнеза, клинические и лабораторные, а также необходимые дополнительные методы обследования).

При этом, опираясь на наиболее вероятные представления об основном заболевании, обусловившем развитие комы, следует проводить этиологическую и патогенетическую терапию, характер которой может быть различным, но во всех случаях цель одна - максимально быстрое выведение больного из коматозного состояния.

Этиологические и патогенетические лечебные мероприятия зависят от результатов клинических и лабораторных исследований. К ним могут быть отнесены введение инсулина при кетоацидозе, применение соответствующих антидотов, плазмафереза при отравлениях, лечение большими дозами витамина В при алкогольной коме, синдроме Вернике, назначение налоксона при передозировке наркотических препаратов, лечение антибактериальными, противовирусными и иными специфическими препаратами (при нейроинфекциях), введение противосудорож-ных средств (при эпилептическом статусе), гемодиализ (при почечной недостаточности) и т.д.

С целью выведения из коматозного состояния больных с ЧМТ, сопровождающейся развитием эпи-дуральной или субдуральной гематомы, при кровоизлияниях в головной мозг и при субарахноидальном кровоизлиянии, а также при внутричерепных новообразованиях, особенно при окклюзии ликворных путей, выраженном отеке мозга, смещении и вклинении вещества головного мозга, показано нейрохирургическое вмешательство.

После выведения больного из коматозного состояния особое внимание должно быть уделено лечению основного заболевания или причины, приведших к развитию коматозного состояния, а также проведению реабилитационных мероприятий.

7.2.5. Исходы коматозных состояний

Коматозное состояние, как правило, сопровождается многофакторными обменными нарушениями, в частности проявлениями сочетанной энцефалопатии. Чем длительнее кома, тем меньше оснований надеяться на благоприятный прогноз и тем более вероятен летальный исход. Плохие прогностические признаки при коме - отсутствие через 6 ч после развития комы зрачковых реакций на свет и расторможенности глазных яблок при проверке окулоцефалического и калорического окуловестибулярного стволовых рефлексов.

Если больной находится в состоянии комы более 2 нед, то в случаях выживания выход из этого состояния может протекать по-разному. При этом нередко больной из коматозного переходит в так называемое вегетативное состояние.

Синдром вегетативного состояния описал и назвал апаллическим в 1940 г. немецкий психиатр E. Kretschmer. В 1972 г. результаты подробного изучения этого синдрома представили W. Jennett и F. Plum, которые назвали его вегетативным состоянием.

При вегетативном состоянии сохранено спонтанное дыхание, поддерживаются сердечная деятельность, системный кровоток, АД. Характерны появление чередующихся со сном непродолжительных периодов кажущегося бодрствования, во время которых при полном отсутствии речи и признаков психической активности больной иногда спонтанно открывает глаза, но взор при этом не фиксирует, оставаясь безынициативным и безучастным. На этом фоне выражены признаки разобщения между корой больших полушарий и подкорково-стволовыми образованиями. Возможны преобладание позы, характерной для декортикации, признаки пирамидной недостаточности, подкорковые симптомы, примитивные рефлекторные двигательные феномены, в частности непроизвольное схватывание (хватательный рефлекс), симптомы орального автоматизма; хаотические движения в ответ на болевые раздражения. Длительность вегетативного состояния варьирует от нескольких суток до года и более. В связи с этим выделяют транзиторный и стойкий варианты вегетативного состояния.
Транзиторное вегетативное состояние в первые 4 нед может трансформироваться в более благоприятную для больного форму измененного сознания. В таких случаях сначала появляются признаки нормализации цикла сна и бодрствования, вегетативные реакции в ответ на значимые ситуации, например посещение родственников (учащение пульса, гиперемия лица и т.п.), постепенно восстанавливаются возможность фиксации и слежения взора, способность к реагированию на происходящее вокруг, появляются целенаправленные движения, возникают и постепенно расширяются

возможности неречевого, а затем и речевого общения. Однако в большинстве случаев остается резидуальный психоорганический синдром, обычна деменция в сочетании с признаками очаговой неврологической патологии (паркинсонизм, мозжечковые расстройства, псевдо-бульбарный синдром, пирамидная недостаточность, эпилептические приступы, нарушения высших психических функций). Лишь в редких случаях у детей и молодых людей восстановление утраченных функций бывает более полным, вплоть до практического выздоровления. При транзиторной форме вегетативного состояния на ЭЭГ в первые недели отмечаются выраженные генерализованные изменения, которые затем сменяются преобладающей тета-активностью, через 5-6 мес появляется альфа-активность.

Стойкое вегетативное состояние диагностируется в том случае, если характерная для вегетативного состояния клиническая картина сохраняется более 4 нед. При хорошем общем уходе за больным витальные функции у него могут поддерживаться в течение нескольких лет. При этом жизнеспособность больных полностью зависит от тщательного постоянного ухода. Умирают больные в таком случае обычно от сопутствующих заболеваний и осложнений.

Глава 8. Нарушение когнитивных функций

Н.Н. Яхно, А.Н. Боголепова, В.В. Захаров

8.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Когнитивные функции представляют собой наиболее сложно организованные функции головного мозга, обеспечивающие внимание, восприятие, память, сложные двигательные навыки (праксис), речь, мышление.

Обычно к когнитивным относят следующие функции головного мозга (DSM-V):

• Комплексное внимание: устойчивость внимания, избирательность внимания, способность работать с несколькими источниками информации одновременно (раздельное внимание), темп познавательной деятельности.

• Восприятие и психомоторная функция: зрительное восприятие, зрительно-конструктивные способности, гнозис и праксис.

• Обучаемость и память: память на текущую информацию, недавнюю информацию, отдаленную и очень отдаленную информацию, включая события жизни, семантическую и процедурную память.

• Речь: экспрессивная и рецептивная.

• Управляющие функции: планирование, принятие решений, коррекция ошибок, интеллектуальная гибкость.

• Социальный интеллект: узнавание эмоций и мотивов поведения окружающих людей.

Проблема нарушения когнитивных функций на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных. Возникающие расстройства приводят к снижению качества жизни, нарушению бытовой, социальной и профессиональной активности человека, нередко - к инвалидизации и полной зависимости от окружающих.

8.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность деменции составляет не менее 5% среди лиц старше 60 лет и прогрессирующе увеличивается в старших возрастных группах (рис. 8.1). По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в 2015 г. в мире насчитывалось 47,5 млн пациентов с деменцией. При этом ежегодно диагностируется 7,7 млн новых случаев деменции и, по прогнозам, к 2030 г. их число составит 75,6 млн, а к 2050 г. - 136,5 млн. В 2015 г. было зарегистрировано 9,9 млн новых случаев деменции.
Согласно Глобальному бремени болезней, вклад деменции составляет 4,1% от общего бремени болезней среди людей в возрасте 60 лет и старше, 11,3% лет,

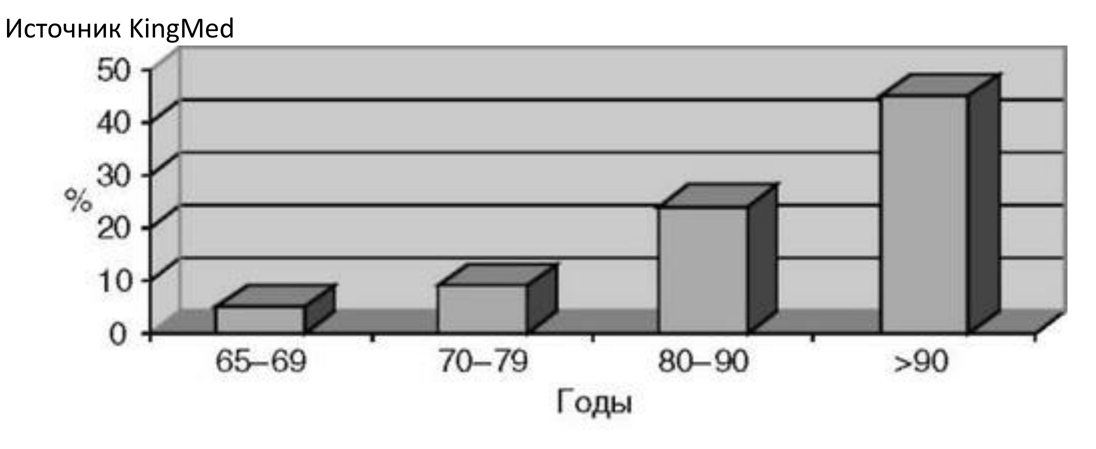


Рис. 8.1. Распространенность деменции в пожилом возрасте

прожитых с инвалидностью, и 0,9% потерянных лет жизни. Это одна из важнейших причин нарушения дееспособности человека (Disability Adjusted Life Years).

Недементные КН, согласно эпидемиологическим исследованиям, отмечаются у 3-24% лиц старше 60. Столь широкий разброс данных связан с существенным различием чувствительности и специфичности нейропсихологических методик, которые использовались в различных исследованиях для выявления когнитивных расстройств.

8.3. ЭТИОЛОГИЯ

КН - полиэтиологический синдром, развивающийся при множестве различных заболеваниях головного мозга. Существует несколько десятков нозологических форм, в рамках которых отмечаются КН, достигающие со временем выраженности деменции. Самыми распространенными из них являются БА, деменция с тельцами Леви, сосудистые заболевания головного мозга, лобно-височная деменция, иные нейродегенеративные заболевания с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев (БП, болезнь Гентингтона, болезнь Вильсона-Коновалова и др.). Указанные нозологические формы отвечают не менее чем за 80% деменций в пожилом возрасте.

Основные причины КН следующие:

• Нейродегенеративные заболевания:

◊ БА;

◊ болезнь диффузных телец Леви;

◊ лобно-височная деменция;

◊ кортикобазальная дегенерация;

◊ БП;

◊ прогрессирующий надъядерный паралич;

◊ болезнь Гентингтона.

• Сосудистые заболевания головного мозга:

◊ инсульт;

◊ дисциркуляторная энцефалопатия;

• Дисметаболические энцефалопатии:

◊ алкоголизм;

◊ соматогенные нарушения (гипоксическая энцефалопатия, печеночная энцефалопатия, почечная энцефалопатия, гипогликемическая энцефалопатия, гипотиреоз);

◊ дефицитарные состояния (дефицит витаминов B_1, B_{12}, фолиевой кислоты, белков);

◊ интоксикации лекарственными препаратами (холинолитиками, барбитуратами, бензодиа-зепинами, нейролептиками, солями лития и др.).

• Нейроинфекции и демиелинизирующие заболевания:

◊ ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия;

◊ прогрессирующий паралич;

◊ болезнь Крейтцфельда-Якоба;

◊ прогрессирующие панэнцефалиты (коревой, ван Богарта, краснушный);

◊ последствия острых и подострых менингоэн-цефалитов;

V PC;

V прогрессирующая мультифокальная лейкоэн-цефалопатия (ПМЛ).

• ЧМТ.

• Опухоль головного мозга.

• Ликвородинамические нарушения (нормотен-зивная арезорбтивная гидроцефалия).

8.4. КЛАССИФИКАЦИЯ

По выраженности КН разделяют на субъективные, легкие, умеренные и тяжелые. Деменция - один из видов тяжелых КН (Яхно Н.Н., 2005). Особым видом когнитивных расстройств является делирий.

• Тяжелыми считаются расстройства когнитивных функций, ограничивающие повседневную деятельность и приводящие к частичной или полной утрате независимости и самостоятельности пациента. Помимо деменции, тяжелые когнитивные расстройства, чаще преходящего характера, могут отмечаться при выраженной депрессии. К тяжелым когнитивным нарушениям также следует отнести выраженные монофункциональные расстройства, например, грубые амнестические расстройства (синдром Корсакова), афазию, апраксию и другие, ограничивающие повседневную деятельность.

• Умеренные КН (англ. *mild cognitive impairment)* представляют собой моноили полифункциональный дефект, субъективно осознаваемый человеком и/или замечаемый окружающими, но не вызывающий дезадаптации, утраты независимости и самостоятельности. При этом пациент может испытывать затруднения в сложных видах деятельности. Более чем в половине случаев умеренные КН со временем трансформируются в деменцию. Таким образом, этот синдром обычно отмечают в додементных стадиях прогрессирующих заболеваний головного мозга.
• Легкие КН - субъективное и/или объективное снижение когнитивных способностей по сравнению с индивидуальным исходным уровнем, не вызывающее значимых затруднений в повседневной активности.

• Субъективное когнитивное снижение - осознаваемое пациентом ухудшение когнитивных функций, не выявляющееся при стандартном клинико-психологическом исследовании с применением опросников и шкал. В зарубежной литературе когнитивное снижение, не подпадающее под критерии умеренных КН, часто объединяют под термином «субъективное когнитивное снижение», не выделяя легкие когнитивные расстройства (Jessen F. и соавт., 2014).

• Делирий - это тяжелое когнитивное нарушение, которые проявляется спутанностью, часто в сочетании с психомоторным возбуждением, галлюцинаторными расстройствами и бредом. Обычно делирий имеет преходящий характер, однако прогноз зависит от формы и тяжести заболевания, вызвавшего его расстройства.

8.5. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

8.5.1. Деменция

Деменция (от лат. *de* - утрата, *mentos* - ум; синоним - слабоумие) - приобретенные устойчивые полифункциональные КН (ухудшение памяти, внимания, праксиса, гнозиса, речи, абстрагирования, способности к планированию и контролю поведения и др.), которые выражены в значительной степени, определяются на фоне сохранного сознания, продолжаются не менее 6 мес, имеют причиной органическое поражение головного мозга и не связаны с другими психическими нарушениями.

Приобретенный характер КН при деменции свидетельствует о том, что это состояние развивается в результате какого-либо произошедшего в течение жизни поражения головного мозга. Деменция представляет собой значительное снижение когнитивных функций по сравнению с исходным индивидуально нормальным уровнем. Этим деменция отличается от изначальной недоразвитости когнитивных функций (олигофрении).

Устойчивость нарушений подразумевает, что они присутствуют в течение определенного продолжительного времени. Так, в соответствии с рекомендациями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) диагноз синдрома демен-ции правомочен при длительности когнитивных расстройств соответствующей тяжести не менее 6 мес. До этого срока диагноз может быть сформулирован предположительно.

Полифункциональный характер подразумевает нарушение нескольких когнитивных функций, например памяти и речи, памяти и гнозиса или внимания и способности к абстрагированию и т.д. При этом нарушение каждой когнитивной функции выражено в значительной степени. Ранее нарушение памяти считалось обязательным для диагноза деменции, однако в настоящее время постулируется, что диагноз правомерен и в отсутствие значимых нарушений памяти, что, впрочем, встречается редко (например, при лоб-но-височной деменции).

Значительная степень нарушений подразумевает их отчетливое негативное влияние на повседневную жизнь, то есть когнитивные расстройства вызывают затруднения по крайней мере в одной из следующих сфер деятельности: профессиональная деятельность, социальная жизнь, повседневный быт, самообслуживание. При отсутствии таких затруднений следует говорить не о деменции, а о недементных (субъективных, легких или умеренных) когнитивных нарушениях.

КН при деменции выявляются на фоне сохранного сознания, то есть они не связаны с помрачением сознания. Этим деменция отличается от делирия.

По определению в основе деменции всегда лежит органическое поражение головного мозга. Оно не обязательно связано с его структурным повреждением. Головной мозг может страдать вследствие системных дисметаболических расстройств (так называемая дисметаболическая энцефалопатия, например, при гиповитаминозе B_{12}, гипотиреозе, нежелательных эффектах некоторых лекарственных препаратов и т.д.). Своевременное устранение метаболических нарушений нередко приводит к полному или частичному восстановлению когнитивных функций. В таких случаях говорят об обратимой деменции.

Следует отметить, что тяжелая депрессия также может приводить к выраженным когнитивным расстройствам, которые в разной степени устраняются при ее эффективном лечении.

В новой классификации психических расстройств Американской психиатрической ассоциации (DSM-V), принятой в 2013 г., термин «деменция» отсутствует. Нейрокогнитивные расстройства разделяются на большое нейрокогнитивное расстройство (англ. *major neurocognitive disorder),* легкое нейрокогнитив-ное расстройство (англ. *mild neurocognitive disorder)* и делирий.

Критериями большого нейрокогнитивного расстройства обозначены существенные КН, препятствующие независимости пациента и не вызванные делирием или другим психическим расстройством. Как и тяжелые когнитивные расстройства по нашей классификации, большое нейрокогнитивное расстройство может ограничиваться нарушениями одной когнитивной функции.

Клиническая картина деменции обычно складывается из когнитивных, поведенческих, эмоциональных, психотических (галлюцинации, бред) расстройств и нарушений повседневной деятельности.

КН представляют собой клиническое ядро любой деменции, поэтому их наличие обязательно для постановки диагноза.

Самым частым видом когнитивных расстройств при деменциях различной этиологии бывают нарушения памяти. Выраженные и прогрессирующие нарушения памяти, например, основной симптом БА.

Нарушения внимания и управляющих функций являются основной клинической характеристикой сосудистых КН вследствие микроангиопатии, демен-ции с тельцами Леви, а также заболеваний с преимущественным поражением подкорковых базаль-ных ганглиев (БП, болезнь Гентингтона, болезнь Вильсона-Коновалова и др.).
Для лобно-височной дегенерации (лобно-височная деменция) наиболее типично сочетание нарушений управляющих функций и прогрессирующих речевых расстройств по типу амнестической или динамической афазии. При этом память на события жизни, ориентировка в пространстве длительное время остается сохранной.

При дисметаболической энцефалопатии в наибольшей степени страдает внимание: уменьшается скорость реакции, снижается темп познавательной деятельности, характерны повышенная утомляемость при умственной работе и отвлекаемость. Это может проявляться синдромом делирия. Дефицит тиамина может приводить к развитию энцефалопатии Вернике-Корсакова, которая проявляется выраженными нарушения памяти на текущие и недавние события, менее выраженными нарушениями памяти на отдаленные события, конфабуляциями.

Эмоциональные нарушения при когнитивных расстройствах присутствуют почти всегда, но различа-

ются по качеству и степени в зависимости от причины и тяжести основного патологического состояния. При недементных когнитивных расстройствах и легкой деменции в наибольшей степени распространены тревога и депрессии. Они присутствуют приблизительно у 40% пациентов с начальными стадиями БА и у 60-80% пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами. По мере усугубления когнитивного дефекта тревога и депрессия обычно регрессируют, сменяясь эмоциональным уплощением, поведенческими расстройствами.

Поведенческие нарушения - патологическое изменение поведения больного, доставляющее беспокойство ему самому и/или окружающим его лицам. Как и эмоциональные нарушения, поведенческие расстройства не обязательны для постановки диагноза деменции, но их встречают весьма часто (приблизительно у 80% пациентов на развернутых стадиях дементирующих заболеваний). Поведенческие нарушения обычно развиваются на стадии умеренной деменции.
К наиболее распространенным поведенческим нарушениям относятся следующие.

• Апатия: снижение мотиваций, уменьшение целенаправленной деятельности, затруднение включения в деятельность, бедность и уплощенность эмоциональных реакций, индифферентность, снижение интересов к любой активности.

• Раздражительность и агрессивность.

• Бесцельная двигательная активность - хождение из угла в угол, бродяжничество, перекладывание вещей с места на место и др.

• Нарушения сна - инсомния, гиперсомния, синдром захода солнца (дневная сонливость и психомоторное возбуждение по ночам).

• Нарушения пищевого поведения - снижение или повышение аппетита, изменение пищевых пристрастий (например, повышенная тяга к сладкому), гипероролизм (постоянное жевание, сосание, причмокивание, плевки, поедание несъедобных предметов и др.).

• Некритичность - утрата чувства дистанции, нескромные или нетактичные вопросы и замечания, сексуальная несдержанность.

Психотические нарушения.

• Бред - устойчивые ложные умозаключения. Наиболее типичны бред ущерба (родственники обворовывают или замышляют что-то недоброе), ревности, двойников (супруга заменили внешне очень похожим недоброжелателем), бред по типу «я не у себя дома».

• Галлюцинации, простые или сложные, чаще зрительные, в виде образов людей или животных, реже слуховые.

Нарушения повседневной деятельности представляют собой интегральный результат когнитивных и сопутствующих симптомов деменции, психических и неврологических нарушений, связанных с основным заболеванием головного мозга (рис. 8.2). Под термином «повседневная деятельность» понимают профессиональную, социальную, бытовую активность пациента, самообслуживание. О наличии нарушений повседневной деятельности свидетельствуют невозможность или существенные затруднения на работе, в социальной жизни, выполнении домашних обязанностей, пользовании бытовой техникой, а на тяжелых стадиях - при самообслуживании. Наличие нарушений повседневной деятельности свидетельствует о большей или меньшей утрате больным независимости, о необходимости посторонней помощи.

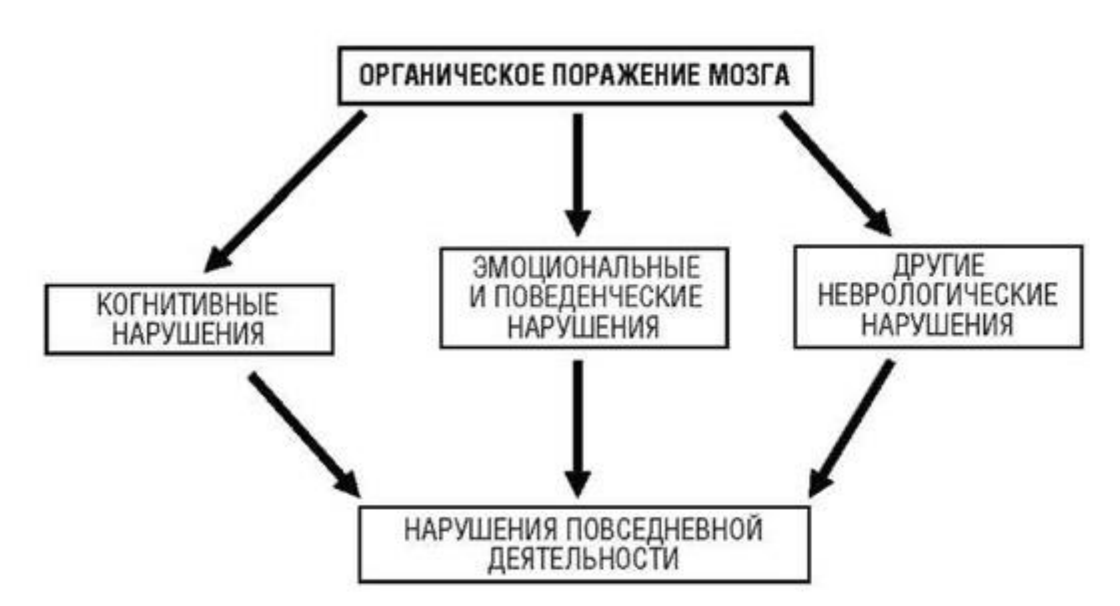


Рис. 8.2. Взаимосвязь основных симптомов деменции

Диагностические критерии деменции по МКБ-10.

• Снижение памяти и мышления, вызывающие трудности в повседневной жизни.

• Нарушения мышления и способности к умозаключениям, снижение интеллектуальной активности.

• Трудности распределения и переключения внимания при работе с несколькими информационными потоками.

• Ясное сознание (если деменция не осложняется делирием).

• Длительность симптоматики не менее 6 мес. **Диагностические критерии деменции (большое нейрокогнитивное расстройство) по DSM-V.**

• Значительное снижение по сравнению с прежним уровнем одной или нескольких когнитивных функций (внимание, управляющие функции, память, речь, праксис, гнозис, социальный интеллект), которое подтверждается:

◊ жалобами пациента, информацией от третьих лиц, включая лечащего врача;

◊ нейропсихологическими тестами или независимой клинической оценкой.

• КН лишают пациента независимости в повседневной жизни (как минимум, в сложных ее видах, например, при осуществлении финансовых операций или приеме лекарств).

• КН присутствуют не только во время делирия.

• КН не связаны с другими психическими расстройствами, например, депрессией или шизофренией.

При большинстве церебральных заболеваний с клиникой деменции когнитивные расстройства носят прогрессирующий характер. В зависимости от степени ограничения самостоятельности пациента выделяют *легкую, умеренную и тяжелую стадию деменции* (рис. 8.3).
На этапе **легкой деменции** пациенты полностью адаптированы в пределах своей квартиры и ближайшего района, но испытывают затруднения на работе, при ориентировании в малознакомой местности, вождении автомобиля, выполнении расчетов, совер-

шении финансовых сделок и других сложных видах деятельности. Ориентировка в месте сохранена, но может страдать ориентировка во времени. Критика к своему состоянию частично утрачивается. Сужается круг интересов, что связано с неспособностью поддерживать более сложные в интеллектуальном отношении виды активности. Поведенческие нарушения нередко отсутствуют, в то время как расстройства тревожно-депрессивного круга встречаются очень часто. Весьма характерно заострение преморбидных личностных особенностей (например, бережливый человек становится жадным и т.п.).

Источник KingMed

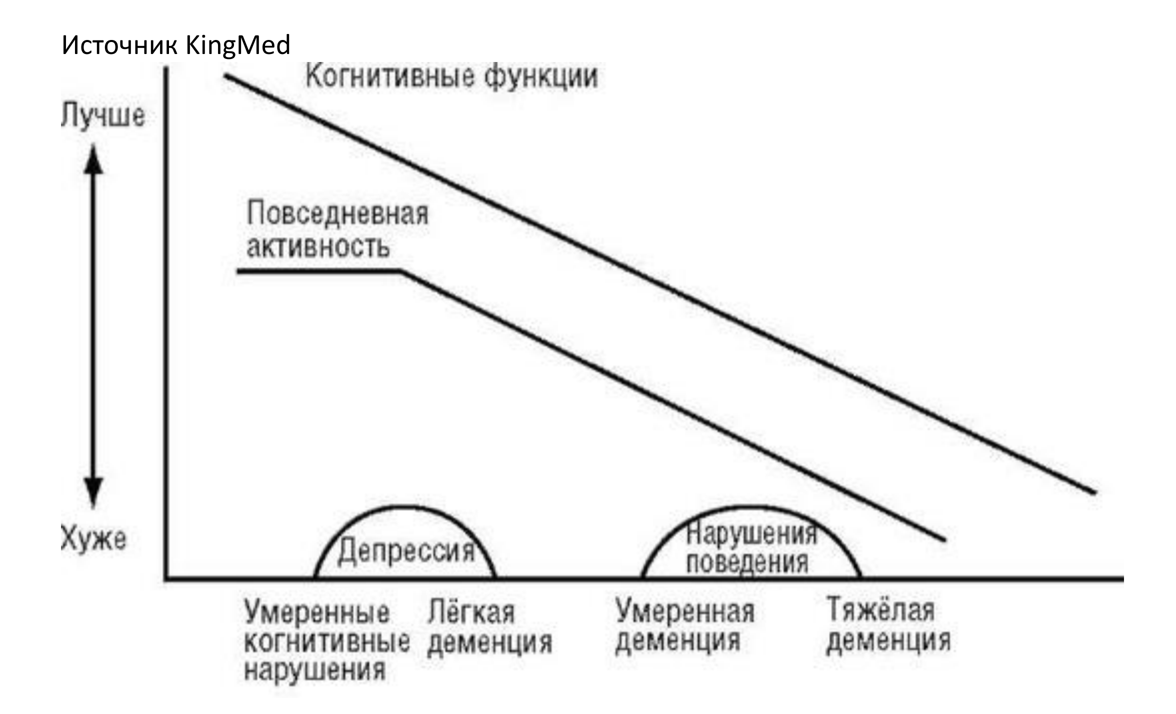


Рис. 8.3. Основные этапы развития деменции

Возникновение трудностей в пределах собственного дома - признак перехода на **стадию умеренной деменции.** Сначала возникают сложности при пользовании бытовой техникой (так называемые нарушения инструментальной повседневной деятельности). Больные разучиваются готовить еду, пользоваться телевизором, телефоном, дверным замком и др. Возникает необходимость в посторонней помощи: сначала лишь в отдельных ситуациях, а затем - большую часть времени. В стадии умеренной деменции больные, как правило, дезориентированы во времени и, частично, в месте, но ориентированы в собственной личности. Отмечают значительное снижение критики: больные в большинстве случаев отрицают наличие у себя каких-либо нарушений памяти или других высших мозговых функций. Весьма характерны (но не обязательны) поведенческие расстройства, способные достигать значительной выраженности: раздражительность, агрессивность, бредовые идеи, неадекватное двигательное поведение и др. По мере дальнейшего прогрессирования патологического процесса начинают появляться трудности при самообслуживании (одевание, выполнение гигиенических процедур).

Тяжелая деменция характеризуется нарастающей беспомощностью больного в большинстве бытовых ситуаций, что вызывает необходимость постоянной посторонней помощи. В этой стадии постепенно регрессируют бред и другие поведенческие расстройства. Больные полностью дезориентированы в месте и времени, может страдать ориентировка в собственной личности. Присутствуют выраженные нарушения прак-сиса, гнозиса и речи. Значительная выраженность когнитивных расстройств делает дифференциальную диагностику между различными нозологическими фор-

мами деменции весьма затруднительной в данной стадии. Присоединяются расстройства тазовых функций. Финальные стадии деменции характеризуются утратой речи, отсутствием познавательной деятельности, невозможностью самостоятельно ходить, недержанием мочи и неврологическими симптомами декортикации.

8.5.2. Недементные когнитивные расстройства {субъективные, легкие, умеренные)

Как правило, деменции предшествуют менее выраженные (недементные) КН, к которым относятся субъективные, легкие и умеренные расстройства. Наиболее высок риск развития деменции в ближайшем будущем отмечается на стадии **умеренных КН.**

8.5.2.1. СУБЪЕКТИВНОЕ КОГНИТИВНОЕ СНИЖЕНИЕ

Самым ранним клиническим проявлением церебрального заболевания может быть так называемое субъективное когнитивное снижение. Диагноз «субъективное когнитивное снижение» выставляется в том случае, если имеются жалобы когнитивного характера, но нет объективного подтверждения данных жалоб при обследовании с использованием нейропси-хологических методов. При этом зачастую повышенная забывчивость представляет собой весьма актуальную для самого пациента проблему, с которой он активно обращается за помощью к врачам.

Пациенты с субъективным когнитивным снижением полностью сохраняют независимость и самостоятельность в повседневной жизни; предъявляемое в жалобах когнитивное снижение не обращает на себя внимание родственников, сослуживцев и других окружающих лиц.

Международные диагностические критерии синдрома субъективного когнитивного снижения (Subjective cognitive decline initiative working group 2014) (Jessen F. и соавт., 2014).

• Жалобы пациента на стойкое ухудшение по сравнению с прошлым умственной работоспособности, возникшее без видимой причины.

• Отсутствие каких-либо отклонений от возрастной нормы по данным когнитивных тестов, используемых для диагностики БА и других дементирующих заболеваний.

• Когнитивные жалобы не связаны с каким-либо установленным диагнозом неврологического или психиатрического заболевания или интоксикацией.

Риск развития более выраженных расстройств высших мозговых функций, в том числе деменции, среди пациентов с субъективным когнитивным снижением выше, чем в среднем в популяции. Также у данных пациентов достоверно чаще, чем в среднем в популяции, выявляются нейрохимические и/или нейровизуализационные признаки БА или других хронических прогрессирующих церебральных заболеваний. Поэтому все

пациенты с жалобами когнитивного характера должны наблюдаться в динамике. Одновременно в данной когорте пациентов должны активно проводиться доступные мероприятия по профилактике прогрессирования когнитивных расстройств: лечение имеющихся соматических, неврологических, психических заболеваний, оптимизация пищевого поведения, умственной и физической активности, отказ от вредных привычек.

8.5.2.2. ЛЕГКИЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Легкие когнитивные расстройства (легкое когнитивное снижение) характеризуются отдельными когнитивными симптомами (повышенная забывчивость, трудности сосредоточения, быстрая утомляемость при умственной работе), которые не образуют целостного синдрома. При легких когнитивных расстройствах, в отличие от субъективного когнитивного снижения, нейропсихологическое исследование выявляет отдельные легко выраженные изменения, чаще всего касающиеся управляющих функций и внимания. Легкие когнитивные расстройства значимо не влияют на бытовую, профессиональную и социальную деятельность пациента, даже наиболее сложные ее виды. Они могут оставаться стабильными, быть обратимыми или прогрессируют в умеренные КН.

8.5.2.3. УМЕРЕННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Умеренные когнитивные нарушения (УКН) - моно-или полифункциональные расстройства когнитивных функций, которые значимо выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не вызывают нарушений адаптации в повседневной жизни, хотя могут приводить к трудностям в сложных и непривычных для пациента ситуациях. В отличие от легких КН, умеренные представляют собой не отдельные симптомы, а клинически очерченный синдром. При этом когнитивные расстройства носят как субъективный (отражаются в жалобах), так и объективный характер (подтверждаются нейропсихологическим обследованием). УКН не вызывают расстройств социально-бытовой адаптации пациента, но могут затруднять интеллектуальную деятельность - пациенту приходится прилагать больше усилий для решения тех задач, с которыми раньше он легко справлялся.

Термин и диагностические критерии синдрома УКН были предложены в 1999 г. специалистами из клиники Мейо, США. Первоначально этот диагноз предназначался для обозначения недементных КН неизвестной этиологии, предположительно связанной с продромальными стадиями БА (как известно, согласно формальным диагностическим критериям, основным условием постановки диагноза БА длительное время считалось наличие деменции). Поэтому оригинальные диагностические критерии синдрома УКН, предложенные R. Petersen, описывали начальные стадии альцгеймеровской дегенерации (Petersen R., 2003):

• снижение памяти, по словам пациента и/или окружающих его лиц;

• объективные свидетельства мнестических нарушений по данным нейропсихологических методов исследования;

• относительная сохранность других когнитивных функций;

• отсутствие выраженных нарушений повседневной активности;
• отсутствие деменции.

Однако вскоре диагноз УКН стал использоваться более широко, применительно как к неопределенным, так и к установленным заболеваниям головного мозга с клиникой КН, не достигающих выраженности деменции. Клинические особенности когнитивных расстройств при других, кроме БА, церебральных заболеваниях существенно отличаются от предположительно альцгеймеровского типа УКН. Так, при сосудистом УКН на первое место выходят нарушения управляющих лобных функций, а не памяти. Поэтому в 2006 г. были принятые более новые, пересмотренные диагностические критерии синдрома УКН. В этих критериях (Portet F., Ousset P.J., Visser P.J. et al., 2006) для диагностики УКН не является более необходимым наличие нарушений памяти, но расстройства могут отмечаться в других когнитивных сферах (праксис, гнозис, речь, управляющие функции):

• наличие умеренного когнитивного дефицита, не достигающего выраженности деменции;

• жалобы пациента когнитивного характера или свидетельства о когнитивных нарушениях со стороны третьих лиц;

• объективные показатели КН по данным нейро-психологических методов исследования;

• отсутствие выраженных нарушений повседневной активности (деменции).

В DSM-V приводятся диагностические критерии «легкого нейрокогнитивного расстройства», в целом аналогичные общепринятым критериям УКР. «Легкое нейрокогнитивное расстройство» по DSM-V характеризуется небольшим (англ. modest) когнитивным снижением, не препятствующим независимости субъекта, не вызванным делирием или другим психическим нарушением.

Диагностические критерии синдрома умеренных КН (легкое нейрокогнитивное расстройство) по DSM-V.

• Небольшое снижение по сравнению с прежним уровнем одной или нескольких когнитивных функций (внимание, управляющие функции, память, речь, праксис, гнозис, социальный интеллект), которое подтверждается:
◊ жалобами пациента, информацией от третьих лиц, включая лечащего врача;

◊ нейропсихологическими тестами или независимой клинической оценкой.

• КН не лишают пациента независимости в повседневной деятельности (в том числе в сложных ее видах, например при осуществлении финансовых операций или приеме лекарств). Пациент остается независимым, однако повседневная деятельность может требовать от него более значительных усилий, чем раньше, или применения специальных стратегий преодоления возникающих трудностей.

• КН присутствуют не только во время делирия.

• КН не связаны с другими психическими расстройствами, например депрессией или шизофренией.

В настоящее время выделяют 4 клинических варианта синдрома УКН, из них амнестический вариант (страдает только память) предположительно связан с продромальным периодом БА (рис. 8.4).

Рис. 8.4. Клиническая классификация умеренных когнитивных нарушений

Диагноз «синдром УКН» весьма серьезен в прогностическом отношении. В проспективных исследованиях показано, что риск перехода синдрома УКН в деменцию варьирует от 3 до 26% в год (Petersen R.C., 2009). Наиболее высок риск развития деменции в ближайшем будущем у пациентов более пожилого возраста, с низкими исходными результатами нейропсихологических тестов, носительстве патологического гена *АПОЕ-4* и при наличии параклинических признаков БА: атрофии медиальных отделов височных долей по данным МРТ,

гипометаболизме в височно-теменных отделах по данным ПЭТ, наличии специфических нейрохимических изменений в ЦСЖ (снижение уровня β-амилоида и повышение общего и фосфорилированного тау-проте-ина (см. подраздел 21.2 «Болезнь Альцгеймера»).

Прогрессирование нарушений и появление значительных затруднений при обычных для пациента видах деятельности (привычная работа, социальная жизнь, домашние дела и др.) свидетельствуют о формировании **деменции.**

Таблица 8.1. Характеристика основных этапов когнитивного дефицита

Этап	Когнитивные функции (по результатам клинико-психологического обследования)	Эмоциональные и поведенческие нарушения	Повседневная активность
Субъективное когнитивное снижение Легкие КН Умеренные КН	Жалобы когнитивного характера, нормальные результаты нейро-психологических тестов Легкие нарушения при сохранной критике Умеренные нарушения при сохранной критике	Нет нарушений или тревожные, депрессивные расстройства Нет нарушений или тревожные, депрессивные расстройства Нет нарушений или тревожные, депрессивные, апатические расстройства	Не нарушена Не нарушена В основном не нарушена
Легкая деменция	Выраженные нарушения при сниженной критике. Дезориентировка во времени	Часто - тревожные, депрессивные расстройства. Заострение преморбидных характерологических особенностей (сенильная перестройка личности)	Нарушена профессиональная и социальная активность. Дома больной независим
Умеренная деменция	Выраженные нарушения при сниженной критике. Дезориентировка в месте, во времени	Бред, агрессия, бесцельная двигательная активность, нарушения сна и аппетита, утрата чувства дистанции	Нуждается в посторонней помощи дома
Тяжелая деменция	Грубые нарушения. Дезориентировка в месте, времени и собственной личности	Регресс бреда, безынициативность, безразличие	Нарушено самообслуживание. Постоянно нуждается в посторонней помощи

8.5.3. Делирий

Делирий представляет собой особый вид когнитивных расстройств, которые развиваются как следствие изменения состояния (уровня бодрствования) пациента. Обычно делирий характеризуется острым (в течение часов) или подострым (в течение дней) началом. Когнитивные расстройства могут быть различными по выраженности. Типичны значительные колебания тяжести когнитивных расстройств на протяжении суток. Эти колебания могут быть связаны с циркадным ритмом: когнитивные расстройства усиливаются в вечернее и ночное время и менее выражены утром и днем.

Главной особенностью КН при делирии является преобладание в нейропсихологическом статусе недостаточности и флюктуаций уровня внимания, уменьшение темпа познавательной активности при относительной сохранности восприятия, памяти и речи. Однако провести полноценное нейропсихологическое исследование пациента в состоянии делирия или имеющихся поведенческих расстройств крайне затруднительно.

В подавляющем большинстве случаев делирий сопровождается дезориентацией в месте и во времени, поведенческими и психотическими расстройствами. Типичны

психомоторное возбуждение, зрительные галлюцинации, бред. Однако указанные признаки не являются обязательными для диагноза.

Диагностические критерии делирия по DSM-V:

• нарушения внимания;

• острое или подострое развитие нарушений внимания, значительные колебания их выраженности в течение дня;

• нарушения других когнитивных функций (памяти, восприятия, речи, ориентировки);

• нарушения внимания и других когнитивных функций не вызваны иными нейрокогнитивны-ми нарушениями или грубым угнетением сознания;

• наличие признаков заболевания или дисметабо-лического расстройства (включая интоксикацию и синдром отмены), которое является причиной делирия.

Основные причины делирия:

• дисметаболические нарушения: дегидратация, печеночная, почечная недостаточность, дыхательная или сердечная недостаточность, гипоксия, гипоили гипергликемия, острые интоксикации, абстинентный синдром;

• инфекционные заболевания: пневмония, мочевая инфекция, любая инфекция с высокой лихорадкой;

• травма: ЧМТ, в том числе легкая, переломы конечностей;

• оперативные вмешательства, использование общей анестезии;

• инсульт, особенно при локализации церебрального очага в правой височной доле, колене внутренней капсулы, таламусе, головке хвостатого ядра, медиобазальных отделах лобных долей.

Как видно из приведенного выше, причиной делирия могут быть весьма серьезные и угрожающие жизни и здоровью заболевания. Если причина делирия устранима, то излечение сопровождается значительным улучшением когнитивных функций. Однако когнитивные способности редко возвращаются к предделириозному состоянию. Чаще после выхода из состояния острой декомпенсации пациенты демонстрируют некоторое снижение когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем. Как правило, пациенты, перенесшие делирий, полностью или частично амнезируют события, происходившие во время острого эпизода.

8.6. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Первый этап диагностики КН заключается в их объективизации и оценке тяжести (синдромальный диагноз). Для исследования когнитивных функций используют клинические методы (сбор жалоб, анамнеза) и нейропсихологическое обследование. Сбор жалоб и анамнеза необходимо проводить с участием человека (информанта), находящегося в близких отношениях с пациентом (супруг, брат, сестра, родители, друзья, сослуживцы). В идеале каждый больной с жалобами когнитивного характера должен пройти подробное нейропсихологическое исследование, однако на практике это не всегда возможно. Поэтому неврологам, психиатрам и врачам других специальностей рекомендуется во время беседы с больным самостоятельно применять скрининговые шкалы деменции, занимающие относительно небольшое время и довольно простые в проведении и интерпретации. Наиболее часто используют краткую шкалу оценки психического статуса (англ. mini-mental state examination) и Монреальскую когнитивную шкалу - MoC-Атест.

Таблица 8.2. Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination)

Исследуемая функция	**Задание**	**Количество баллов**
Ориентировка во времени	Назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года)	0-5
Ориентировка в месте	Где мы находимся (страна, область, город, клиника, комната)?	0-5
Восприятие	Повторите три слова: лимон, ключ, шар	0-3
Концентрация внимания	Серийный счет (например, от 100 отнять 7) - 5 раз	0-5
Память	Припомните три слова (прозвучавших при проверке восприятия)	0-3
Называние предметов	Что это такое? (Больной должен назвать показанные ему предметы, например ручку и часы)	0-2
Повторение	Повторите фразу: «Никаких если, никаких но»	0-1
Понимание команды	Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол	0-3
Чтение	Прочитайте вслух то, что написано («Закройте глаза»), и выполните это	0-1
Письмо	Придумайте и напишите какое-нибудь предложение	0-1
Рисование	Срисуйте данный рисунок (два пересекающихся пятиугольника с равными углами, в месте пересечения образовался четырехугольник)	0-1

Общая сумма баллов составляет 0-30.

Инструкции и интерпретация

• **Ориентировка во времени.** Попросите больного полностью назвать сегодняшнее число, месяц, год, день недели и время года. За каж-

дый правильный ответ начисляют 1 балл. Таким образом, больной может получить от 0 до 5 баллов.

• **Ориентировка в месте.** Задают вопрос: «Где мы находимся?» Больной должен назвать страну, область, город, учреждение, в котором происходит обследование,

номер комнаты (или этаж). За каждый правильный ответ больной получает 1 балл. Таким образом, за данную пробу пациент также может получить от 0 до 5 баллов.

• **Восприятие.** Больному дают инструкцию: «Повторите и постарайтесь запомнить три слова: лимон, ключ, шар». Слова нужно произносить максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. Правильное повторение каждого слова больным оценивают в 1 балл. После этого спрашивают больного: «Запомнили слова? Повторите их еще раз». Если больной затрудняется повторно их произнести, называют слова вновь, пока больной их не запомнит (но не более 5 раз). В баллах оценивают только результат первого повторения. При этой пробе пациент может получить от 0 до 3 баллов.

• **Концентрация внимания.** Дают следующую инструкцию: «Пожалуйста, от 100 отнимите 7, от того, что получится, еще раз отнимите 7 и так сделайте несколько раз». Используют 5 вычитаний (до результата 65). За каждое правильное вычитание начисляют 1 балл. Больной может получить в данной пробе от 0 до 5 баллов.

• **Память.** Просят больного вспомнить слова, которые он заучивал при проверке восприятия. Каждое правильно названное слово оценивают в 1 балл.

• **Называние предметов.** Показывают больному ручку и спрашивают: «Что это такое?», аналогично используют часы. Каждый правильный ответ оценивают в 1 балл.

• **Повторение фразы.** Просят больного повторить следующую фразу: «Никаких если, никаких но». Фразу произносят только один раз. Правильное повторение оценивают в 1 балл.

• **Понимание команды.** Устно дают команду, предусматривающую последовательное совершение 3 действий. «Возьмите лист бумаги правой рукой, сложите его вдвое и положите на стол». Каждое правильно выполненное действие оценивают в 1 балл.

• **Чтение.** Больному дают лист бумаги, на котором крупными буквами написано: «ЗАКРОЙТЕ ГЛАЗА». Дают следующую инструкцию: «Прочитайте вслух и выполните то, что здесь написано». Больной получает 1 балл, если после правильного прочтения вслух он действительно закрывает глаза.

• **Письмо.** Больного просят придумать и написать какое-нибудь предложение. Пациент получает 1 балл в том случае, если придуманное им предложение будет осмысленным и правильным в грамматическом отношении, содержать подлежащее и сказуемое.

• **Рисование.** Больному дают образец (2 пересекающихся пятиугольника с равными углами,

в месте пересечения образуется четырехугольник), который он должен перерисовать на нелинованной бумаге. В том случае, если пациент перерисовывает обе фигуры, каждая из которых содержит пять углов, линии пятиугольников соединены, фигуры действительно пересекаются, в месте пересечения образуется четырехугольник, больной получает 1 балл. Если хотя бы одно из условий не соблюдено, балл не начисляют.

Общий результат теста получают суммированием результатов по каждому из пунктов. 24 балла и менее характерно для деменции.
В последние годы наряду с вышеприведенной методикой для оценки когнитивных функций активно используется Монреальская когнитивная шкала (МоСА-тест). Она представляет собой усложненную модификацию краткой шкалы оценки психического статуса. В МоСА-тест дополнительно включены пробы на рисование часов, обобщение, внимание, усложнены методики, оценивающие конструктивный праксис и повторную речь. Если пациент набирает менее 26 баллов по данной шкале, это свидетельствует о наличии у него когнитивных расстройств. Общепризнано, что МоСА-тест более чувствителен по сравнению с краткой шкалой оценки психического статуса и, следовательно, более информативен у пациентов с умеренными (недементными) КН (рис. 8.5).

Установив наличие КН у пациента, следует оценить, как они влияют на повседневную деятельность. Для этого необходимо получить информацию о его профессиональной деятельности, социальной активности, домашних делах, пользовании бытовой техникой, самообслуживании. Информацию, полученную от больного, желательно проверить у информантов, так как на ранних стадиях деменции больные часто скрывают свой дефект или преуменьшают его выраженность. При наличии реальных трудностей в повседневной деятельности можно говорить о деменции, в противном случае синдромальный диагноз должен быть сформулирован как недементные когнитивные расстройства, при возможности с указанием их степени: «субъективные КН», «легкие КН» или «умеренные КН».

Таким образом, диагностическую стратегию врача можно представить в виде алгоритма, показанного на рис. 8.6.

Второй этап диагностического поиска - установление нозологического диагноза и дифференциальная диагностика заболеваний с КН.

Нозологическую диагностику следует начинать с поиска так называемых потенциально обратимых когнитивных расстройств. Потенциально обратимыми называют состояние, когда своевременная диагностика и правильное лечение могут привести к полному или почти полному регрессу КН. По статистике, не менее 5% КН бывают потенциально обратимыми. К ним относятся:

Источник KingMed

• когнитивные расстройства при системных дис-метаболических расстройствах (дисметаболическая энцефалопатия, см. выше);

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

Имя:
Образование:
Пол:
Дата рождения:
ДАТА:

Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки

Д Конец · А · 5 · Б · 2 · 1 Начало · Г · 4 · 3 · В

[ ]

Скопируйте куб [ ]

Нарисуйте ЧАСЫ (десять минут двенадцатого) (3 балла)

[ ] Контур [ ] Цифры [ ] Стрелки

БАЛЛЫ: ___/5

НАЗВАНИЕ

[ ] [ ] [ ] ___/3

ПАМЯТЬ

Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут

	ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ
Попытка 1					
Попытка 2					

Нет баллов

ВНИМАНИЕ

Прочтите список цифр (1 цифра/с)

Испытуемый должен повторить их в прямом порядке [ ] 2 1 8 2 4

Испытуемый должен повторить их в обратном порядке [ ] 7 4 2

___/2

Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при <2 ошибок [ ] Ф Б А В М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А Ж А М О Ф А А Б ___/1

Серийное вычитание 7 по 100 [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65

4–5 правильных отв.: 3 балла, 2–3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов ___/3

РЕЧЬ

Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь [ ]

Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате [ ] ___/2

Беглость речи: за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л [ ] _____ (N ≥11 слов) ___/1

АБСТРАКЦИЯ

Что общего между словами, например, банан – яблоко = фрукты [ ] Поезд – велосипед [ ] Часы – линейка ___/2

ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ	Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	ЛИЦО [ ]	БАРХАТ [ ]	ЦЕРКОВЬ [ ]	ФИАЛКА [ ]	КРАСНЫЙ [ ]	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	___/5
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ	Подсказка категории							
	Множественный выбор							

ОРИЕНТАЦИЯ

[ ] Дата [ ] Месяц [ ] Год [ ] День недели [ ] Место [ ] Город ___/6

Проведено: ______________

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ___/30

Добавить 1 балл, если образование ≤12

Норма 26/30

Рис. 8.5. Монреальская когнитивная шкала (подробная инструкция доступна на**www.mocatest.org**)

Источник KingMed

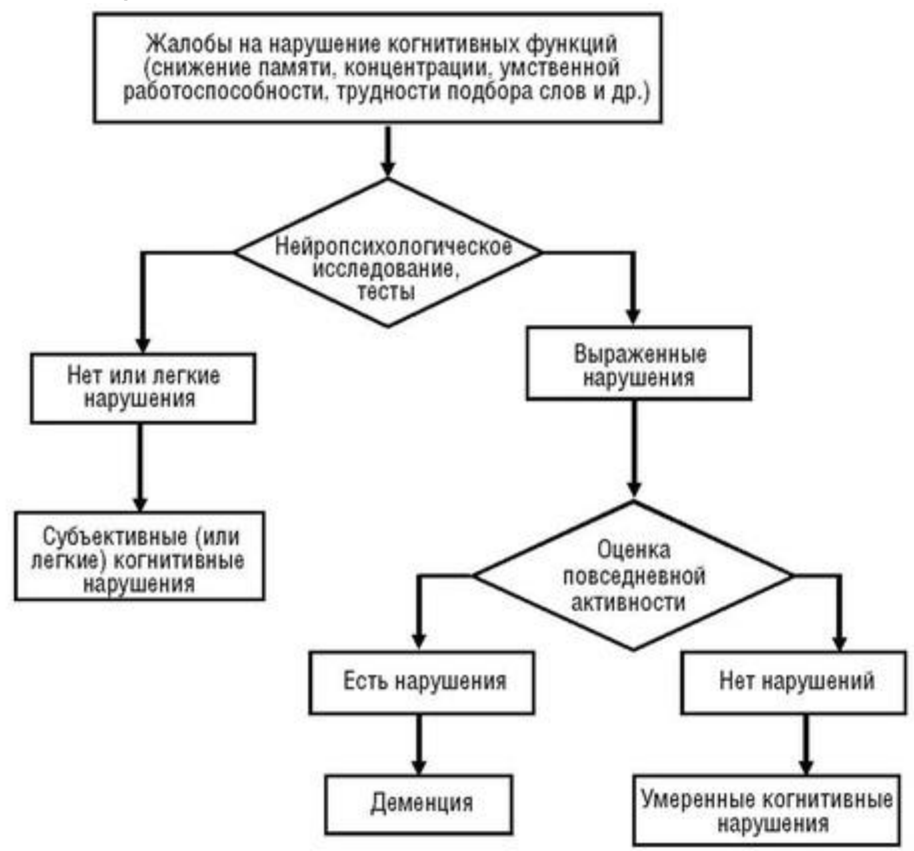


Рис. 8.6. Синдромальный диагноз когнитивных нарушений

• когнитивные расстройства при опухолях головного мозга, хронической субдуральной гематоме, других объемных процессах, нормотензив-ной гидроцефалии;

• когнитивные расстройства при инфекционных заболеваниях ЦНС;

• когнитивные расстройства, вторичные по отношению к эмоционально-аффективным расстройствам: тревоге и депрессии.

Для диагностики потенциально обратимых форм КН наряду с клиническими методами следует активно использовать лабораторные, инструментальные, включая нейровизуализацию, такие как:

• общий анализ крови и мочи;

• биохимическое исследование крови с определением концентрации креатинина, азота мочевины, активности печеночных ферментов, содержания витамина B_{12}, фолиевой кислоты;

• лабораторное исследование функции щитовидной железы;

• серологический скрининг хронической нейроин-фекции: ВИЧ, сифилис, боррелиоз.

Применение методов нейровизуализации позволяет диагностировать такие потенциально обратимые поражения головного мозга, как нормотензивная гидроцефалия, внутричерепные объемные процессы.

Весьма распространенной причиной потенциально обратимых КН, особенно среди лиц молодого и среднего возраста, являются психические расстройства тревожно-депрессивного спектра. Психогенные КН могут быть иметь различную выраженность, начиная от только субъективного ощущения когнитивного снижения и заканчивая тяжелыми объективными расстройствами, которые приводят к затруднениям повседневной деятельности. Однако во всех случаях вторичные по отношению к тревоге и депрессии КН регрессируют или значительно уменьшаются после нормализации эмоционального состояния.

В подавляющем большинстве случаев нарушения настроения сопровождаются когнитивной дисфункцией, включающей нарушения памяти, трудностью концентрации внимания, снижением скорости протекания психических процессов. Характерны нарушения памяти, которые распространяются одновременно и на недавние события, и на события, отдаленные во времени, что, вероятно, связано с мотивационными расстройствами.

Наличие клинически значимой депрессии - основание для проведения соответствующей терапии независимо от причины КН. При этом людям пожилого возраста следует избегать препаратов с выраженным антихолинергическим эффектом, таких как трици-клические антидепрессанты, которые могут оказывать негативное воздействие в отношении когнитивных функций. Поэтому более предпочтительны СИОЗС, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, мелатонинергические препараты.

Регресс когнитивных расстройств на фоне назначения антидепрессантов свидетельствует о вторичном характере нарушений высших мозговых функций по отношению к депрессии. Если, несмотря на хороший антидепрессивный эффект, когнитивные расстройства сохраняются, речь идет о сочетании когнитивных расстройств органической природы и депрессии, что часто отмечается при цереброваскулярной патологии, БП и других заболеваниях с поражением подкорковых базальных ганглиев, на начальных клинических стадиях БА и лобно-височной деменции.

После исключения потенциально обратимых форм КН следует повторно рассмотреть клинические, психологические и инструментальные особенности случая. Дифференциальная диагностика наиболее частых нозологических форм деменции может базироваться на признаках, указанных в табл. 8.3.

Таблица 8.3. Сравнительная характеристика основных нозологических форм деменции*

	БА	**Сосудистая деменция**	**Деменция с тельцами Леви**	**Лобно-височная деменция**
Начало	Всегда постепенное,	Острое (после инсульта) или	Постепенное, редко острое, обычно после 60 лет	Постепенное, обычно в возрасте 40-60 лет

	чаще после 60 лет	постепенное, чаще после 60 лет		
Семейный анамнез	Возможен	Редко	Редко	Возможен
Главный когнитивный симптом	Нарушение памяти	Нарушение внимания, управляющих функций	Нарушение внимания, управляющих функций, флюктуации**	Нарушения управляющих функций, речи, поведения
Двигательные и автономные нарушения	Не характерны, могут быть в стадии тяжелой деменции	Нарушения походки, псевдобульбарный синдром, тазовые расстройства	Паркинсонизм, дизав-тономия	Примитивные рефлексы (например, хватательный)
Эмоциональные расстройства	Тревога, депрессия в начале болезни	Астения, депрессия, эмоциональная лабильность	Депрессия	Редко - депрессия
Поведенческие нарушения	Бред ущерба (в стадии умеренной деменции)	Обидчивость, раздражительность, апатия	Зрительные галлюцинации, психомоторная заторможенность, сонливость	Снижение критики, рас-торможенность, апатия
Изменения на МРТ	Атрофия коры, гиппо-кампального комплекса	Постинфарктные кисты, лейкоареоз, микрокровоизлияния	Расширение задних рогов боковых желудочков	Локальная атрофия лобных и передних отделов височных долей (часто асимметричная)

* У пожилых и старых людей часты комбинированные формы деменции: сочетание БА и сосудистой деменции и др. При этом в клинической картине и при нейровизуализационных исследованиях наблюдаются признаки двух заболеваний.

** Флюктуации - значительные колебания выраженности когнитивных расстройств, уровня бодрствования, делириозные состояния.

8.7. ЛЕЧЕНИЕ ДЕМЕНЦИИ И НЕДЕМЕНТНЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Оптимальное ведение больных с КН предусматривает следующие мероприятия:

• раннее выявление КН;

• определение их характера и тяжести, установление нозологического диагноза;

• динамическое наблюдение за больным;

• раннее начало лечения с применением (по возможности) патогенетической терапии;

• длительность и непрерывность проводимой терапии;

• лечение сопутствующих неврологических, психических и соматических расстройств;

• возможную медицинскую, социальную и профессиональную реабилитацию пациентов;

• психологическую поддержку, социальную помощь и (при необходимости) коррекцию эмоциональных расстройств ближайших родственников пациента.

Одним из важнейших направлений ведения больных с КН является контроль сосудистых факторов риска, оптимизация активности, что может замедлить прогрессирование заболевания:

• АД и сердечного ритма, ЭКГ;

• углеводного обмена;

• исключение алкоголя и отказ от курения;

• соблюдение режима труда и отдыха, достаточный сон;

• регулярная физическая и умственная активность;

• разрешение актуальных стрессовых ситуаций.

Выбор терапевтической тактики зависит от причины (нозологического диагноза) и выраженности КН. В стадии легкой и умеренной деменции, связанной с БА, сосудистой деменции, деменции с тельцами Леви и БП с деменцией хорошо зарекомендовали себя ацетилхолинергические и глутаматергические препараты.
В настоящее время в терапии деменции (базисная терапия) используют 3 препарата из группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы: донепезил, ривастигмин и галантамин (табл. 8.4). Ингибиторы ацетилхолинэс-теразы блокируют гидролиз ацетилхолина в синапти-ческой щели и пролонгируют его действие в синапсе, благодаря чему хотя бы частично корректируется нейротрансмиттерный дефицит. Применение этих препаратов способствует временному уменьшению выраженности КН, нормализации

поведения, повышению адаптации в повседневной жизни, что в конечном счете приводит к улучшению качества жизни пациентов и их ближайшего окружения.

Таблица 8.4. Показания, противопоказания и побочные эффекты ацетилхолинергической терапии (донепезил, ривастигмин, галан-тамин)

Показания	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания	Нежелательные эффекты*
БА Сосудистая деменция Деменция с тельцами Леви Деменция при БП	Заболевания печени	Синдром слабости синусового узла Брадикардия (<55 в мин) Тяжелая бронхиальная астма Обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки Неконтролируемая эпилепсия Почечная недостаточность	Головокружение Тошнота Рвота Диарея Анорексия Потеря массы тела

* Отмечают у 10-15% пациентов. Проходят при уменьшении дозы или отмене препарата.

Действие донепезила связано только с механизмом ингибирования фермента ацетилхолинэстеразы. Благодаря этому уменьшается гидролиз ацетилхолина в синаптической щели и пролонгируется его действие в синапсе, что, в свою очередь, хотя бы частично корригирует нейротрансмиттерный дефицит. Донепезил хорошо всасывается при относительной пероральной биодоступности, равной 100%, и достигает максимальных концентраций в плазме через 3-4 ч. Фармакокинетика носит линейный характер в диапазоне доз 1-10 мг, применяемых один раз в сутки, что является несомненным преимуществом препарата.

Ривастигмин обладает двойным механизмом действия и наряду с ацетилхолинэстеразой блокирует бутирилхолинэстеразу. Воздействие на бутирилхолинэстеразу имеет важное клиническое значение, поскольку значение данного фермента по мере про-грессирования альцгеймеровской деменции возрастает. Кроме того, показана прямая корреляция между активностью бутирилхолинэстеразы и образованием амилоидных бляшек. Существует особая форма выпуска в виде трансдермальной терапевтической системы, которая обеспечивает постепенную доставку препарата через кожу в кровоток. Постепенное медленное высвобождение препарата из системы позволяет поддерживать его концентрацию в плазме в пределах «терапевтического окна», уменьшая амплитуду колебаний, что обеспечивает снижение частоты и выраженности побочных эффектов и повышение эффективности.

Галантамин одновременно осуществляет ингибиро-вание ацетилхолинэстеразы и аллостерическую модуляцию никотиновых Н-холинорецепторов, благодаря которой повышается их чувствительность к естественному медиатору ацетилхолину и увеличивается высвобождение ацетилхолина и других нейромедиаторов пресинаптическими волокнами. Предполагается, что модуляция никотиновых рецепторов может оказывать нейропротективное действие, предотвращая

формирование амилоидных бляшек и снижая токсическое действие амилоида, а также защищая нервные клетки от апоптоза, индуцированного β-амилоидом. Капсульная форма препарата с постепенным высвобождением позволяет приблизиться к суточному ритму выделения ацетилхолина, что оказывает потенциальные положительные эффекты на сон, память, снижает частоту возможных побочных эффектов.

К базисной терапии относится также мемантин - обратимый неконкурентный блокатор N-метил-D-аспартат-рецепторов к глутамату. Его применяют при тех же заболеваниях, что и ингибиторы аце-тилхолинэстеразы. Противопоказания к назначению мемантина - эпилепсия и почечная недостаточность. Побочные эффекты крайне редки.

Мемантин является потенциал-зависимым, неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов, который позволяет физиологически активировать синапсы в процессе запоминания и одновременно блокирует их избыточную патологическую активацию, вызыванную глутаматной иксайтотоксичностью.

Согласно традиционным рекомендациям, при деменции легкой и умеренной выраженности препаратами первого выбора являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы, а при умеренной и тяжелой деменции - мемантин. Однако на сегодняшний день имеются положительные результаты клинических исследований и опыт практического применения мемантина при легкой деменции, а ингибиторов аце-тилхолинэстеразы - при тяжелой.
При недостаточной эффективности монотерапии целесообразно комбинированное применение ингибитора ацетилхолинэстеразы и мемантина. При этом используются те же дозы, что и в монотерапии.

Для контроля поведенческих и психотических расстройств у больных с деменцией при недостаточной эффективности базисной терапии используют нейролептики. Наиболее предпочтительны атипичные нейролептики, такие как кветиапин, оланзапин, риспе-ридон и др. Особенно велика склонность к осложнениям нейролептической терапии, иногда жизненно опасным, у больных с двигательными расстройствами (например, БА с экстрапирамидными симптомами, деменция с тельцами Леви, БП с деменцией).

Основной целью ведения пациентов с недемент-ными КН является остановка или замедление про-грессирования расстройств, чтобы предотвратить или отсрочить развитие деменции. Однако на практике оценить профилактический эффект того или иного препарата очень трудно. Поэтому единого подхода к ведению больных с недементными КН пока нет. В повседневной клинической практике широко применяют препараты нейрометаболическо-го действия (производные пирролидона, цитиколин, холина альфосцерат, церебролизин, полипептиды коры головного мозга скота), антиоксиданты (гинкго двулопастного листьев экстракт, этилметилгидрок-сипиридина сукцинат), α-адреноблокаторы (пири-бедил, ницерголин, дигидроэргокриптин),

вазоактивные препараты (винпоцетин, пентоксифиллин). Есть также положительный клинический опыт применения мемантина. Доказательств несомненного устойчивого положительного эффекта этих препаратов нет. Тем не менее на фоне их применения нередко отмечается уменьшение выраженности когнитивных расстройств, улучшение самочувствия больных. В случае положительного эффекта того или иного препарата его использование должно быть длительным.

Большое значение как при деменциях, так и, в особенности, при недементных когнитивных расстройствах имеют немедикаментозные методы. Показано, что умеренные аэробные физические нагрузки уменьшают риск усугубления КН в пожилом возрасте, снижают темпы их прогрессирования.

Противоречивые данные имеются о возможностях когнитивного тренинга: систематических упражнений по тренировке памяти и внимания. Хотя результаты проведенных исследований несколько разнятся, большинство экспертов считают когнитивный тренинг целесообразным. Наиболее ожидаем положительный эффект когнитивного тренинга у пациентов с недементными КН, легкой деменцией различной этиологии, а также при непрогрессирующих когнитивных расстройствах, например после инсульта или ЧМТ.

Согласно ретроспективным (неинтервенционным) наблюдениям, рацион питания, обогащенный натуральными антиоксидантами (витамин С и Е), способствует уменьшению риска возникновения когнитивных расстройств. Поэтому с профилактической целью можно рекомендовать включение в рацион овощей и фруктов, цитрусовых, морепродуктов, растительного, в частности оливкового, масла.

Список литературы

1. Гаврилова С.И. Психические расстройства при первичных дегенеративных (атрофических) процессах головного мозга // Руководство по психиатрии / под ред. А.С. Тиганова. М.: Медицина, 1999. С. 57-117.

2. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-Мед, 2003. С. 150.

3. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МедПресс-Информ, 2012. С. 256.

4. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.: изд-во МГУ, 1969. С. 432.

5. Штернберг Э.Я. Геронтологическая психиатрия. М.: Медицина, 1977. 205 с.

6. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. Приложение №1. С. 4-12.

7. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. Практическое руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с.

8. Coffey C.E., Cummings J.L. Textbook of geriatric neuropsychiatric. 3d edition. The American psychiatric publishing, 2011. 786 p.

9. Cummings J.L., Trimble M. Concise guide to neuropsychiatric and behavioral neurology // Am. Psych. Pub. 2008. 304 p.

10. Krishnamorthy E.S., Prince M.J., Cummings J.L. Dementia: a global approach. Cambridge University Press, 2010. 202 p.

11. Jessen F., Amariglio R.E., M. van Boxtel et al. Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease // Alzheimer's disease and dementia. 2014. Vol. 10. P. 844-852.

12. Smith J.E., Bondi M.W. Mild cognitive impairment and dementia: definitions, diagnosis and treatment. Oxford University Press, 2013. 403 p.

13. Petersen R.C. Mild cognitive impairment: aging to Alzheimer's disease. Oxford University Press, 2003. 259 p.

14. Portet F., Ousset P.J., Visser P.J. et al. Mild cognitive impairment (MCI) in clinical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI working group of the European consortium on Alzheimer's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 2006. Vol. 77. P. 714-718.

15. Petersen R.C., Knopman D.S., Boeve B.F. et al. Mild cognitive impairment: 10 years later // Arch. Neurol. 2009. Vol. 66. N. 12. P. 1447-1455.

Глава 9. Нарушения сна

М.Г. Полуэктов, О.С. Левин

9.1. ОБЩАЯ СОМНОЛОГИЯ

9.1.1. Определение состояния сна

Среди известных функциональных состояний мозга, таких как бодрствование, кома, вегетативное состояние, анестезия, сон занимает особое место. Это связано как с предопределенностью этого состояния (у человека сон обычно наступает каждые сутки в определенное время), так и с предсказуемостью течения сна.
С эволюционной точки зрения сон представляет собой генетически детерминированное состояние организма теплокровных животных (то есть млекопитающих и птиц), характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных циклов, фаз и стадий, каждое из которых отличается полисомнографической картиной (Ковальзон В.М., 1993). Продолжительность сна, характерная для вида (в частности, Homo sapiens), находится в определенных пределах и не может быть изменена надолго произвольными усилиями. Генетическая предопределенность времени сна диктует одинаковую потребность во сне как для людей средних, так и старших возрастных групп.

Сноподобные состояния выявлены у насекомых и рыб. Несмотря на то что у них невозможно зарегистрировать характерные для сна изменения ЭЭГ, тем не менее суточные изменения поведения, эффект фармакологических средств, феномен отдачи при лишении этого сноподобного состояния позволяют судить о наличии сна и у холоднокровных. Это помогает изучать генетические механизмы сна на удобных моделях (например, на плодовой мушке *Drosophila melanogaster)*.

Согласно современным рекомендациям («Руководство по оценке сна и ассоциированных состояний Американской академии медицины сна», 2007) выделяют 4 стадии сна: 3 стадии относятся к фазе медленного сна (или сна без быстрых движений глаз) и 1 стадия - к фазе быстрого сна (ФБС) (или сна с быстрыми движениями глаз). Стадии меняются циклически - сон начинается с поверхностной (1-й) стадии медленного сна, затем углубляется до 2-й и 3-й стадий. После этого следует ФБС. По окончании ФБС вновь происходит углубление сна (от 1-й или 2-й к 3-й стадиям медленного сна, а затем к ФБС). У взрослого человека цикл чередования стадий сна составляет около 90 мин, в раннем детском возрасте - около 60 мин. Цикличность такого рода является уникальным свойством сна и принципиально отличает его от упомянутых выше состояний сознания. Ни одно из них не является столь предсказуемым, как сон. N. Kleitman (1961) рассматривал 1,5-часовой цикл как один из важнейших физиологических ритмов человека, называя его базовым циклом покоя-активности (сокращенно BRAC). Он считал, что этот цикл сохраняется и в состоянии

бодрствования, однако маскируется социальными и некоторыми биологическими факторами.

9.1.2. Назначение фаз сна

Фаза медленного сна занимает большую часть (80%) времени сна. Показано, что это состояние ассоциировано преимущественно с процессами физического восстановления организма. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано увеличение количества фаз медленного сна в период восстановления после физических нагрузок. В первом цикле глубокого медленного сна (3-я стадия, или дельта-сон) происходит выброс соматотропного гормона (до 70% всей суточной продукции). Показано, что именно в фазе медленного сна происходит увеличение содержания аденозинтрифосфорной кислоты в мозговых клетках. Согласно теории И.Н. Пигарева (1994), в фазе медленного сна на фоне изменения направления афферентных потоков (блокада информации, поступающей извне) некоторые области мозга начинают обрабатывать информацию, идущую от внутренних органов, осуществляя таким образом их тонкую настройку. Назначение ФБС связывают прежде всего с процессами поддержания психического гомеостаза. Именно в ФБС люди чаще всего видят сновидения (80% отчетов при пробуждении из этой стадии). Показано, что на фоне эмоциональных нагрузок или при невротическом конфликте наблюдается увеличение представленности ФБС и числа быстрых движений глаз. Это позволило В.С. Ротенбергу (1984) рассматривать ФБС как особую форму психической защиты, состояние, в котором создаются условия для компенсации отказа от поиска решения проблемы в состоянии бодрствования. Большую роль отводят ФБС в процессах консолидации памяти, хотя, по-видимому, участие той или иной фазы сна в процессах запоминания и научения зависит от того, какие именно модальности памяти вовлекаются.

9.1.3. Назначение сна

Как объяснить тот факт, что живые существа не могут обойтись без сна, несмотря на то что он на длительное время сопровождается полной беззащитностью перед хищниками и факторами окружающей среды? Теории экономии или восстановления энергии, избегания деятельности в темное время суток оказались несостоятельными в объяснении этого феномена. В настоящее время наиболее популярной и доказанной экспериментально является теория синап-тического гомеостаза G. Tononi (2003). Согласно ей, сон необходим для восстановления нервной системы, поскольку в течение бодрствования на фоне постоянного поступления новой информации происходят процессы синаптической потенциации и нейроны все больше и больше обрастают нужными и ненужными связями. Для того чтобы перераспределить потоки информации, снизить информационную нагрузку на нейрон и подготовить его к дальнейшей работе, требуется отключить его от внешней афферентации, что и происходит в состоянии сна. Эта теория подтверждается, например, результатами

подсчетов числа синапсов у дрозофил в состоянии сна и бодрствования (Tononi G., Cirelli C., 2014). Необходимость сна для восстановления ЦНС также подтверждается данными лаборатории M. Nedergaard (2013), показавшей, что во время сна на 65% увеличивается очищение клеток мозга от балластных веществ, в частности от β-амилоида.

9.1.4. Центры регуляции сна и бодрствования

Современная нейронаука рассматривает сон не как «процесс разлитого торможения коры головного

мозга» (И.П. Павлов), а как результат взаимодействия двух крупных нейрональных систем, состоящих из множества центров - активирующей и синхронизирующей (так называемые «качели» Сейпера - C. Saper, 2015). Основными центрами, обеспечивающими бодрствование, являются нейроны:

• голубоватого пятна, выделяющие норадреналин;

• педункулопонтинного ядра и дорсолатеральной покрышки моста, выделяющие ацетилхолин;

• дорсальных ядер шва, выделяющие серотонин;

• ретикулярной формации, выделяющие глутамат;

• вентральной покрышки и компактной части черного вещества, выделяющие дофамин;

• туберомамиллярных ядер заднего гипоталамуса, выделяющие гистамин;

• срединного гипоталамуса, выделяющие пептиды гипокретин/орексин и меланин-концентрирую-щий гормон;

• базального ядра переднего мозга (Мейнерта), выделяющие ацетилхолин;

• супрахиазмального ядра, выделяющие глутамат и нейропептид тирозин;

• медиальной префронтальной коры, выделяющие глутамат.

К центрам, индуцирующим состояние медленного сна, относят скопление ГАМК-эргических тормозных нейронов в вентролатеральной и срединной частях преоптической области переднего гипоталамуса, а также ГАМК-эргические тормозные короткоаксонные вставочные нейроны I и II слоев коры большого мозга и нейроны ядра одиночного пути продолговатого мозга.

Наступление быстрого сна обеспечивается холи-нергическими нейронами орального ретикулярного ядра моста. Кроме того, предполагают, что нейроны преоптической области гипоталамуса также участвуют в инициации и поддержании быстрого сна.

На функционирование «качелей» оказывает влияние работа внутренних часов организма. У млекопитающих функцию внутренних часов выполняет супра-хиазмальное ядро - парное образование в передней части гипоталамуса. Получая световую информацию от специфических меланопсинсодержащих рецепторов сетчатки, нейроны супрахиазмального ядра активизируют свою деятельность в светлое время суток и снижают в темное. Супрахиазмальное ядро через связи с дорсомедиальным ядром в дневное время осуществляют торможение центра сна в преоптиче-ском ядре гипоталамуса и стимулирует центры бодрствования, функцию которых выполняет орексиновая система. При снижении уровня освещенности уменьшаются как торможение преоптического ядра, так и обратный процесс стимуляции орексиновой системы, что приводит к инициации медленного сна.

9.1.5. Хронобиологическая модель сна

Приуроченность наступления и окончания сна к определенному времени суток объясняет так называемая двухпроцессная модель, предложенная в 1984 г. A. Borbely. Согласно этой модели, вероятность наступления сна в суточном цикле (открытие «ворот сна») определяется взаимодействием двух независимых

Таблица 9.1. Расстройства сна согласно 3-й версии Международной классификации расстройств сна (2014)

Название	**Код МКБ-10**
Группа «Инсомнии»	
Инсомническое расстройство	
Острая инсомния	F51.02

физиологических процессов. Один из них (гомеоста-тический процесс, или процесс С) связан с накоплением в межклеточном пространстве головного мозга гипнотоксина - вещества, содержание которого увеличивается по мере бодрствования, что приводит к тормозящему действию. В настоящее время наиболее вероятным кандидатом на роль такого вещества является нуклеозид аденозин. Он оказывает снотворный эффект, действуя на специфические рецепторы (именно этим можно объяснить гипногенное действие препаратов валерианы). Показано, что удлинение времени бодрствования сопровождается накоплением аденозина в тканях мозга, тогда как после засыпания уровень внеклеточного аденозина снижается. Второй процесс (хронобиологический, или процесс Ц) отражает ежесуточно повторяющиеся изменения мозговой активности, что подтверждено данными когнитивных и нейрофизиологических тестов. К вечеру, когда длительность предшествующего бодрствования и интенсивность процесса С велики, мозговая активность идет к своему суточному минимуму, возникают условия для засыпания (открываются «ворота сна»). С наступлением сна начинаются процессы включения свободного аденозина в молекулу аденозинтрифос-форной кислоты с соответствующим уменьшением его концентрации и снотворного действия. Когда процесс С проходит свою минимальную точку (надир) и мозговая активность начинает

возрастать, а концентрация аденозина становится минимальной, «ворота сна» закрываются, и возникают условия для пробуждения от незначительного внешнего или внутреннего стимула. Обычно это происходит в утренние часы. Несмотря на некоторую схематичность, такая модель хорошо объясняет эффекты депривации (лишения) сна и сокращение времени дневного сна при работе по сменному графику.

Источник KingMed

9.2. ЧАСТНАЯ СОМНОЛОГИЯ

9.2.1. Международная классификация расстройств сна

В 2014 г. была опубликована 3-я версия Международной классификации расстройств сна (МКРС-3). В 7 категориях МКРС-3 сгруппированы 57 различных нарушений сна, которые представляют собой как отдельные нозологические формы, так и клинические синдромы (табл. 9.1). Кроме того, в этой классификации упоминается 11 изолированных симптомов и вариантов нормы (например, сноговоре-ние). В повседневной практике невролога чаще всего встречаются около 10 из приведенных расстройств сна, и лидерами среди них являются инсомния и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС).

Продолжение табл. 9.1

Название	**Код МКБ-10**
Хроническая инсомния	F51.01
Инсомния неуточненная	F51.09
Отдельные симптомы и варианты нормы	
Короткий сон (короткоспящие)	
Группа «Расстройства дыхания во сне»	
Расстройства с обструктивными апноэ сна	
СОАС (взрослых)	G47.33
Синдром детского обструктивного апноэ сна	G47.33
Расстройства с центральными апноэ сна	
Синдром центрального апноэ сна с дыханием Чейна-Стокса	R06.3
Синдром центрального апноэ сна вторичного характера	G47.37
Синдром высотного центрального апноэ сна	G47.32
Синдром лекарственного центрального апноэ сна	
Синдром первичного центрального апноэ сна	G47.31
Синдром первичного центрального апноэ сна младенцев	P28.3
Синдром первичного центрального апноэ сна недоношенных	P28.4
Синдром центрального апноэ сна на фоне вентиляции	G47.39
Расстройства с гиповентиляцией/гипоксемией во сне	
Синдром ожирения с гиповентиляцией	E66.2
Синдром врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции	G47.35
Синдром центральной гиповентиляции с гипоталамической дисфункцией и поздним началом	G47.36
Синдром идиопатической центральной альвеолярной гиповентиляции	G47.34
Гиповентиляция во сне при приеме лекарственных или других препаратов	G47.36
Гиповентиляция во сне вторичного характера	G47.36
Расстройство с гипоксемией во время сна	
Гипоксемия во время сна	G47.36
Отдельные симптомы и варианты нормы	
Храп	R06.83
Катафрения	
Группа «Гиперсомнии»	
Нарколепсия I типа	G47.411
Нарколепсия II типа	G47.419
Идиопатическая гиперсомния	G47.11
Синдром Клейне-Левина	G47.13
Вторичная гиперсомния	G47.14
Гиперсомния при приеме лекарственных или других препаратов	F11-F19

Продолжение табл. 9.1

Название	**Код МКБ-10**
Гиперсомния на фоне психического заболевания	F51.13
Синдром недостаточного сна	F51.12

Отдельные симптомы и варианты нормы	
Долгий сон (длительно спящие)	
Группа «Расстройства циркадианного ритма "сон-бодрствование"»	
Синдром задержки фазы сна	G47.21
Синдром преждевременной фазы сна	G47.22
Нерегулярный цикл «сон-бодрствование»	G47.23
Не 24-часовой цикл «сон-бодрствование»	G47.24
Расстройство сна при сменной работе	G47.26
Синдром смены часового пояса	G47.25
Расстройство циркадного ритма «сон-бодрствование» неуточненное	G47.20
Группа «Парасомнии»	
Фаза медленного сна	
Спутанность при пробуждении	G47.51
Снохождение	F51.3
Ночные страхи	F51.4
Синдром ночной еды	G47.59
Фаза быстрого сна	
Расстройство поведения в быстром сне (РПБС)	G47.52
Паралич сна	G47.53
Кошмары	F51.5
Другие парасомнии	
Синдром «взрывающейся головы»	G47.59
Галлюцинации сна	H53.16
Ночной энурез	N39.44
Парасомния вторичного характера	G47.54
Парасомния при приеме лекарственных или других препаратов	F11-F19
Парасомния неуточненная	G47.50
Отдельные симптомы и варианты нормы	
Сноговорение	
Группа «Расстройства движений во сне»	
СБН	G25.81
Синдром периодических движений конечностей	G47.61
Крампи сна	G47.62
Бруксизм	G47.63
Расстройство с ритмичными движениями во сне	G47.69
Доброкачественная миоклония сна младенцев	G47.69

Окончание табл. 9.1

Название	**Код МКБ-10**
Проприоспинальная миоклония засыпания	G47.69
Расстройство движений во сне вторичного характера	G47.69
Расстройство движений во сне при приеме лекарственных или других препаратов	F11-F19
Расстройство движений во сне неуточненное	G47.69
Отдельные симптомы и варианты нормы	
Избыточные фрагментарные миоклонии	
Гипнагогический тремор стоп и чередующаяся активация мышц ног во сне	
Старты сна	
Группа «Другие расстройства сна»	
Другое расстройство сна	G47.8

9.2.2. Инсомнии

Инсомния представляет собой клинический синдром, характеризующийся повторяющимся нарушением инициации, продолжительности или качества сна, которые возникают несмотря на наличие достаточного времени и условий для сна и приводят к расстройству дневной деятельности различного вида.

Термин «бессонница», традиционно использующийся в русском языке, является полноправным синонимом инсомнии. Другие термины, такие как «диссомния» и «агрипния», к использованию в настоящее время не рекомендуются.

9.2.2.1. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выделяют две основные клинические формы инсомнии - хроническую и острую. Временной границей для дифференциации этих двух форм является срок 3 мес. При невозможности определить давность расстройства ставится диагноз неуточненного инсомнического расстройства (табл. 9.2).

Таблица 9.2. Классификация инсомнии по течению

Виды инсомнии	Давность
Острая инсомния	До 3 мес
Хроническая инсомния	Более 3 мес
Инсомния неуточненная	Неизвестно

Острая инсомния является самым распространенным расстройством сна в общей популяции. Заболеваемость острой инсомнией составляет 15-20% в год, иными словами, она возникает почти у каждого пятого человека. Тем не менее серьезной клинической проблемой острая инсомния не является, так как обычно разрешается при прекращении действия причинного фактора, и к врачам такие пациенты не успевают обратиться.

Распространенность хронической инсомнии в общей популяции составляет 6-10%. Она в 1,5 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин. У пожилых людей после 75 лет частота выявления этого состояния удваивается по сравнению с лицами среднего возраста, при этом половая диспропорция нивелируется. При психических заболеваниях или хронических болевых синдромах сон нарушается в 50-75% случаев. Вероятно, существует генетическая преди-спозиция к инсомнии - после исключения влияния факторов возраста, пола, рабочего расписания и психических нарушений семейные факторы оказываются ответственными за 37% случаев возникновения расстройств сна, связанных со стрессом.

Инсомния является независимым фактором риска депрессии (повышение риска в 4 раза), тревожных расстройств, злоупотребления лекарственными препаратами и алкоголем, а также случаев суицида.

Основные проявления инсомнии - наличие частых повторяющихся трудностей инициации или поддержания сна. Инсомния может проявляться интра- и постсомническими нарушениями. Пресомнические нарушения - это трудности начала сна, при этом наиболее частой жалобой являются трудности засыпания; при длительном течении могут формироваться патологические ритуалы отхода ко сну, а также «боязнь постели» и страх ненаступления сна. Возникающее желание спать улетучивается, как только больные оказываются в постели, возникают тягостные мысли и воспоминания, усиливается двигательная активность в стремлении найти удобную

позу. Наступающая дремота прерывается малейшим звуком, физиологическими миоклониями. Если засыпание у здорового человека происходит в течение нескольких минут (3-20 мин), то у больных оно затягивается до 120 мин и более. При полисомнографическом исследовании этих пациентов отмечается значительное удлинение времени засыпания, частые переходы из 1-й и 2-й стадий в I цикле сна в бодрствование. Нередко засыпание игнорируется, и все время, проведенное в постели, наутро представляется пациентам как сплошное бодрствование. Количественным критерием наличия пресомнического расстройства при инсомнии является продолжительность засыпания, превышающая 30 мин.

Интрасомнигеские расстройства включают частые ночные пробуждения, после которых пациент долго не может уснуть. Пробуждения обусловлены как внешними (прежде всего шумом), так и внутренними факторами (боли, позывы к мочеиспусканию, вегетативные сдвиги). Все эти стимулы могут пробуждать и здоровых людей, обладающих хорошим сном. У больных инсомнией порог пробуждения резко снижен, и процесс засыпания затруднен, после эпизода пробуждения засыпание оказывается еще более осложненным. Снижение порога пробуждения в значительной степени обусловлено недостаточной глубиной сна. Полисомнографическими коррелятами этих ощущений являются увеличенная представленность поверхностных стадий (1-я и 2-я стадии медленного сна), частые пробуждения, длительные периоды бодрствования внутри сна, редукция дельта-сна, увеличение двигательной активности. Количественным критерием интрасомнического расстройства является продолжительность времени бодрствования в период сна (время от момента засыпания до утреннего пробуждения) более 30 мин.

Постсомнигеские расстройства (возникающие после окончательного пробуждения) характеризуются ранним (преждевременным) утренним пробуждением с невозможностью последующего засыпания. Частым триггером такого эпизода является предутренний поход в туалетную комнату. Проблемой ранние утренние пробуждения становятся в том случае, когда это приводит к сокращению общего времени сна до 6,5 ч и ниже.

В феноменологию инсомнии также входят общая неудовлетворенность ночным сном, чуткий сон, отсутствие освежающего эффекта ночного сна, а также нарушения дневного бодрствования, которые являются следствием расстройства ночного сна (табл. 9.3).

Таблица 9.3. Дневные проявления инсомнии

№ п/п	Симптомы
1	Усталость
2	Снижение внимания или ухудшение памяти
3	Ухудшение социального, семейного, профессионального или учебного функционирования
4	Расстройство настроения, раздражительность
5	Дневная сонливость
6	Поведенческие проблемы: гиперактивность, импульсивность, агрессивность (в детском возрасте)

7	Снижение уровня мотивации, энергии, инициативности
8	Беспокойство или неудовлетворенность сном

В соответствии с преобладающим паттерном расстройства сна и сопутствующими психологическими особенностями ранее выделяли 9 клинических форм инсомнии. В текущей классификации нозологическую структуру инсомнии упростили, так как проявления различных форм этого расстройства могут сочетаться. Кроме этого, в настоящее время принята единая концепция инсомнии как расстройства мозговой гиперактивации, независимо от ее типа. Поэтому по преобладанию того или иного признака выделяют следующие подтипы хронической инсомнии.

Психофизиологическая инсомния характеризуется повышением уровня соматизированного напряжения и беспокойством пациента в отношении имеющихся у него расстройств сна. Данное нарушение может начаться внезапно, в связи с провоцирующим событием, или развиваться медленно, в течение нескольких лет. Для больных этой формой инсомнии характерна зацикленность на своем сне. Они считают, что недостаточное количество сна может стать причиной большинства проблем на следующий день, приводить к развитию усталости и снижению работоспособности. У них формируется боязнь постели: к вечеру, когда приходит время ложиться, возникает предвосхищение неудачи, что усиливает соматизированное напряжение и еще больше препятствует засыпанию. В результате формируется стойкая ассоциация развития инсомнии с местом, отведенным для сна.

Идиопатическая инсомния определяется как форма инсомнии, присутствующая у пациента практически на протяжении всей жизни. Начинается это расстройство в раннем детстве или в школьные годы и течет без периодов улучшения. Диагноз идиопатической инсомнии ставится при исключении других расстройств сна.

Парадоксальная инсомния отличается от других форм тем, что пациент предъявляет жалобы на выраженное расстройство сна и ухудшение дневного самочувствия, не соответствующие объективной картине сна. При проведении полисомнографического исследования обычно выявляется не менее чем 50% расхождение между продолжительностью сна по собственному ощущению пациента и объективными данными.

Нарушение гигиены сна является частой причиной расстройств сна детей, подростков и пожилых людей. Несоблюдение правил гигиены сна включает, например, нерегулярное время укладывания, дневные засыпания, употребление алкоголя, кофеина, никотина перед сном, физическое и/или умственное перенапряжение и т.д. При следовании правилам гигиены сон улучшается.

Детская поведенческая инсомния характеризуется зависимостью засыпания ребенка от определенных условий - укачивания на руках, кормления, присутствия родителей в непосредственной близости. Наиболее характерным проявлением этого типа расстройства сна являются частые ночные пробуждения с требованием подхода

родителей, взятия на руки и укачивания или кормления. У более старших детей это расстройство проявляется синдромом зова из-за двери, когда ребенок, не согласный со временем укладывания, находит различные поводы, чтобы продлить общение.

Инсомния при психических расстройствах является одним из симптомов психического заболевания. Обычно нарушения сна возникают с дебютом болезни и утяжеляются по мере прогрессирования. В данном случае инсомния является самостоятельной мишенью для лечения, если она является одним из симптомов, определяющих тяжесть состояния больного.

Инсомния при болезнях внутренних органов сопровождает различные соматические или неврологические заболевания. Бывает сложно разграничить, чем стало нарушение сна: следствием нозогенной реакции или непосредственным проявлением основного заболевания. Только в некоторых случаях, когда дисфункция внутренних органов непосредственно приводит к нарушению сна (ночной ГЭР, болевые синдромы, ночное нарушение сердечного ритма) можно быть однозначно в этом уверенным.

Инсомния при приеме лекарственных или других препаратов возникает как на фоне приема, так и после отмены некоторых субстанций. Развитию этой формы инсомнии способствует широкое применение в качестве снотворных бензодиазепинов с широким спектром терапевтического действия и длительным периодом полувыведения. Также можно наблюдать случаи развития зависимости от приема комплексных препаратов, содержащих производные барбитуровой кислоты в качестве снотворных (например, валокордина). Большинство больных этой формой инсомнии являются пожилыми людьми, не способными самостоятельно перенести абстиненцию при отмене препарата. Действие алкоголя на сон также рассматривается в рамках этой формы инсомнии.

9.2.2.2. ДИАГНОСТИКА

Диагностика базируется на данных клинического обследования. Вначале определяется соответствие расстройства у пациента синдромальным критериям инсомнии: наличие нарушений процесса сна, неподходящих для сна условий, влияние нарушений ночного сна на дневную деятельность. Уточняется форма инсомнии по течению (острая или хроническая). Больше всего сложностей возникает при уточнении клинического подтипа этого нарушения сна - здесь наряду с подробным сбором анамнеза важную роль играет выявление психопатологического синдрома: тревоги, депрессии, личностных расстройств. Стандартизации подхода помогает применение специализированных опросников: Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, шкалы депрессии Бека, шкалы тревоги Спилбергера. Уточнить нарушения гигиены сна и некорректные представления о сне позволяют шкалы с соответствующими названиями. Для оценки выраженности расстройства сна используют индекс тяжести инсомнии.

В некоторых случаях для уточнения паттерна нарушения сна и соблюдения пациентом правил гигиены сна требуется проведение актиграфии - регистрации двигательной активности в течение нескольких суток при помощи носимого монитора в виде наручных часов. В зависимости от интенсивности двигательной активности и уровня освещенности прибор выделяет периоды сна и бодрствования.

Проведение полисомнографического исследования требуется при подозрении на парадоксальную инсом-нию (когда представление пациента о времени сна значительно расходится с объективными данными) и для исключения других причин инсомнических жалоб (СОАС, СБН и др.).

9.2.2.3. ЛЕЧЕНИЕ

Поскольку инсомния представляет собой не заболевание, а клинический синдром, в первую очередь следует уточнить и по возможности устранить причинный фактор. Это бывает возможно при инсом-ниях вторичного характера, когда известно основное заболевание: психическое расстройство, заболевание внутренних органов, прием лекарственных средств или лекарственная зависимость. По данным B. Aroll с соавт. (2012), в общей клинической практике наиболее часто инсомнические жалобы ассоциированы с депрессией (50%), тревогой (48%) и соматическими заболеваниями (43%). В связи с этим при инсомниях вторичного характера часто назначают антидепрессанты. Предпочтение отдается препаратам с седативным действием (амитриптилин, тразодон, миансерин). Улучшение состояния больного, например с тревожным расстройством, сопровождается нормализацией сна и при назначении неседативных препаратов, относящихся к группе СИОЗС, например циталопрама или сертралина. Однако их клинически значимый эффект развивается в течение 2-3 нед, поэтому на этот период для скорейшего достижения нормализации сна показано временное назначение снотворных препаратов или транквилизаторов (тактика «бензодиазепинового моста», или бензодиазе-пиновой премедикации). При соматических заболеваниях, являющихся причиной развития нарушений сна, лечебная тактика более специфична и зависит от пораженного органа и ведущего синдрома (болевой синдром при остеоартрозе, ГЭР и т.д.).

Лечение некоторых подтипов хронической инсом-нии первичного характера в первую очередь требует четкого следования соответствующим правилам гигиены сна (табл. 9.4).

Таблица 9.4. Правила гигиены сна

1	Соблюдать режим сна и бодрствования: ложиться спать и вставать в одно и то же время
2	Перед укладыванием в постель ограничить объем умственной и физической активности
3	Не принимать перед сном стимулирующие и нарушающие сон препараты (кофеин, кола, алкоголь), не курить
4	Не переедать перед сном
5	Обеспечить комфортные условия в месте для сна: минимальный уровень освещенности, шума, умеренную температуру воздуха, удобные матрац и подушку
6	После укладывания в постели не заниматься умственной или физической деятельностью (чтением, просмотром телепередач), за исключением сексуальной активности

Следует отметить, что следование правилам гигиены сна должно использоваться при всех видах инсом-нии и относится к неспецифическим методам лечения этого расстройства.
При парадоксальной инсомнии наиболее эффективным методом лечения является когнитивно-поведенческая терапия, направленная на устранение ошибочных, дисфункциональных представлений о собственном сне (примеры таких представлений - «я не сплю многие годы», «из-за того что я не сплю, я не могу работать», «чтобы хоть немного поспать, нужно больше времени проводить в постели»). Когнитивно-поведенческая терапия может быть использована при многих формах инсомнии, при этом следует учитывать, что причинные психологические факторы трудно отделить от провоцирующих и поддерживающих.

Популярными остаются релаксационные техники (аутотренинг, счет овец и др.) и методика, направленная на снижение уровня внешней и внутренней стимуляции (пациенту рекомендуют не ложиться спать, если не хочется; не смотреть ночью на часы, вставать утром в определенное время). В итоге достигается снижение уровня тревоги и соматизированного напряжения и уменьшается церебральная гиперактивация, которая является главным фактором развития инсомнии.

Применение снотворных препаратов (гипнотиков) является чисто *симптоматическим* подходом в лечении инсомнии. При острой инсомнии кратковременное назначение снотворных препаратов оправданно, поскольку позволяет обеспечить полноценный сон, который сам по себе является фактором защиты от неблагоприятных жизненных обстоятельств (межличностного конфликта, болезни, изменения обстановки и др.). В качестве снотворных применяют производные барбитуровой кислоты, бензодиазепина и средства другой химической структуры (табл. 9.5).

Препаратами выбора при лечении инсомний являются небензодиазепиновые агонисты ГАМК$_A$-рецепторного комплекса, так называемые Z-препа-раты: зопиклон, золпидем и залеплон. Их эффективность в лечении нарушений сна хорошо доказана. Для них характерен более низкий потенциал развития привыкания и зависимости, чем при приеме бензо-диазепинов. Другим подходом к фармакотерапии инсомнии является применение блокаторов мозговых активирующих систем, в частности гистаминовой (при помощи антагониста H_1-рецепторов доксила-мина). Третьим подходом является использование препаратов мелатонина, влияющих на амплитуду и фазу биологических ритмов, в том числе и цикла «сон-бодрствование». Эффективность традиционно применяемых при нарушениях сна сборов седатив-ных трав не доказана, то же справедливо и в отношении аппаратных методик улучшения сна (электросон, релаксирующая музыка, чрескожная электростимуляция).

Таблица 9.5. Наиболее часто использующиеся в отечественной практике препараты со снотворным действием

МНН*	Доза, мг	Химическая группа	тда ч
Зопиклон (Zopiclon)	7,5	Циклопирролоны	3,5-6
Золпидем (Zolpidem)	10	Имидазопиридины	2,5
Залеплон (Zaleplon)	10	Пиразолопиперидины	1
Клоназепам (Clonazepam)	2	Бензодиазепины	18-50
Нитразепам (Nitrazepam)	10	Бензодиазепины	16-48
Феназепам (Phenazepam)	1	Бензодиазепины	6-18
Доксиламин (Doxylamin)	10	Этаноламин	10
Мелатонин (Melatonin)	3 2**	Индоламин	35-50 мин 3,5**

* Международное непатентованное название.

** Для препарата мелатонин с замедленным высвобождением.

9.2.3. Расстройства дыхания во сне

СОАС характеризуется периодически повторяющимися эпизодами полной (апноэ) или частичной (гипопноэ) обструкции на уровне верхних дыхательных путей, часто сопровождающимися снижением уровня насыщения крови кислородом (сатурации) и завершающимися кратковременным пробуждением из сна (активацией). За клинически значимую принимают продолжительность эпизода нарушения дыхания 10 и более секунд.

9.2.3.1. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

СОАС имеет характерные клинические проявления, которые можно разделить на две группы: первая группа симптомов затрагивает нейропсихологическую сферу, они связаны с частыми повторными пробуждениями и с повторяющимися периодами церебральной гипоксии. Больные жалуются на постоянную сонливость в течение дня, утомляемость, снижение концентрации внимания при вождении автотранспорта, снижение памяти. Характерные для СОАС симптомы приведены в табл. 9.6.

Таблица 9.6. Частота проявлений синдрома обструктивного апноэ сна (цит. по N. Douglas, 1993)

Проявления	%
Громкий храп	95
Дневная сонливость	90
Неосвежающий сон	40
Беспокойный сон	40
Утренние головные боли	30
Ночное удушье	30
Снижение либидо	20
Спутанность при пробуждении	5
Отечность конечностей	5
Ночной энурез	2

Вторая группа клинических симптомов СОАС ассоциирована с сердечно-сосудистыми и дыхательными нарушениями. Из респираторных проявлений наиболее часто

отмечается громкий храп, который свидетельствует о сужении верхних дыхательных путей. Храп обычно появляется за много лет до развития других симптомов, его особенностью при СОАС является нерегулярный характер - эпизоды громких звуков перемежаются с периодами молчания, соответствующим апноэ. Нередко пациенты при пробуждении ночью предъявляют жалобы на ощущение удушья или нехватку воздуха.
Сердечно-сосудистые проявления синдрома связаны с развитием резистентной к лечению АГ, особенностью которой является изменение суточного профиля АД (суточные кривые АД по типу нон-диппер или найт-пикер, часто с повышением АД в утренние часы после пробуждения). По мере утяжеления СОАС появляются сердечные аритмии, такие как синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада. У пожилых людей с СОАС часто встречаются желудочковая или суправентрикулярная экстрасистолии. Для больных СОАС также характерны ночные приступы стенокардии, связанные с гипоксией и изменением симпатического выброса. Показано, что риск развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта при обструктивном апноэ сна в 3 раза выше, чем у людей без СОАС.

Распространенность СОАС в общей популяции составляет 3-7% среди мужчин и 2-5% среди женщин. Среди детей этот показатель равен 3% без существенных различий по полу.

Наиболее важными факторами, влияющими на развитие обструктивных апноэ сна, являются масса тела, пол, возраст, состояние лицевого скелета и наличие ЛОР-патологии[1].

Женщины страдают обструктивным апноэ сна значительно реже, чем мужчины (в 2-8 раз), что объясняется протективным действием прогестерона на дыхание во сне, а также половыми особенностями конфигурации верхних дыхательных путей и отложения жира (нижний тип ожирения). В старших возрастных группах распространенность СОАС достигает 24%, однако при этом преобладают легкие формы синдрома. При различных формах челюстно-лице-вой патологии, таких как синдром Аперта, Круазона, Тричера-Коллинза, уменьшение размеров верхней или нижней челюсти приводит к сужению верхних дыхательных путей и развитию множественных апноэ сна. Другие формы патологии мягких или твердых тканей рото- и носоглотки также способствуют развитию обструкции во сне (например, аденотонзилярная гипертрофия и гипертрофические риниты).
Однако наиболее важным ассоциированным с СОАС патологическим состоянием является ожирение. Показано, что ожирение имеет место не менее чем у $^{2}/_{3}$ больных этим синдромом, фактор избыточной массы тела оказывает влияние на возможность возникновения СОАС в 2 раза сильнее, чем фактор пола, и в 4 раза, чем фактор возраста.

9.2.3.2. ДИАГНОСТИКА

Диагностика базируется на выявлении характерной клинической картины заболевания с обязательным подтверждением диагноза данными инструментальных методов исследования (стационарное или амбулаторное полисомнографическое исследование). Согласно МКРС-3, диагностика СОАС требует одного или нескольких клинических проявлений из следующих категорий: 1) сонливость, неосвежающий сон, усталость днем, инсомния; ночные пробуждения с ощущением нехватки воздуха, удушья; 2) привычный храп и/или остановки дыхания во сне; 3) наличие АГ, аффективного расстройства, ишемической болезни сердца, мерцательной аритмии, застойной сердечной недостаточности, инсульта, СД 2-го типа. Кроме этих клинических проявлений, по результатам полиграфического исследования число эпизодов обструктив-ных нарушений дыхания (индекс дыхательных расстройств) должно составлять 5 и более за час сна или же 15 при отсутствии клинических проявлений.

[1] ЛОР (от англ. *larynx, otos, rhinos)* - имеющий отношение к зеву/гортани, уху и носу.

9.2.3.3. ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

В первую очередь следует попытаться устранить причину СОАС, если ее удается выявить. Показано значительное уменьшение числа обструктивных апноэ сна на фоне снижения избыточной массы тела диетическими или иными методами. По данным метаанализов, при снижении массы тела на 9-18% удается добиться уменьшения индекса дыхательных расстройств на 30-75%. Главной проблемой в применении диетических методик снижения массы тела является высокая вероятность набора веса после окончания курса лечения и, соответственно, возврат к тому же уровню дыхательных нарушений.
При патологиях верхних дыхательных путей эффективными могут оказаться хирургические методики (например, конхотомия при затруднении носового дыхания или аденотонзилэктомия у детей).

Поведенческая терапия СОАС (ограничение сна на спине, исключение седативных препаратов и алкоголя, отказ от курения) приводит лишь к незначительному улучшению состояния пациентов.

В настоящее время методом выбора в лечении СОАС является чрезмасочная вентиляция с постоянным положительным давлением во время сна (СиПАП-терапия). Во время сна через маску на лице пациента под постоянным давлением подается комнатный воздух, который играет роль пневматической шины, не позволяющей верхним дыхательным путям спадаться во время вдоха. Эффективность лечения этим методом при правильном подборе давления высока - практически сразу же исчезают сонливость, утренние головные боли, пациент перестает задыхаться и вставать для мочеиспускания ночью. С течением времени отмечаются положительные сдвиги

лабораторных (уровень соматотропного гормона, инсулина, катехоламинов и глюкокортикои-дов) и инструментальных (уровни АД) показателей. Уменьшается риск развития сосудистых осложнений. Так, M. Martinez-Garcia с соавт. (2012) показали, что применение СиПАП-терапии больными СОАС, перенесшими инсульт, в долговременной перспективе сопровождается снижением риска повторного инсульта в 2,9 раза. Недостатком данного метода лечения является его временный характер - после прекращения использования аппарата СиПАП-терапии все проявления СОАС возвращаются в течение нескольких дней. Соответственно, пациенты должны использовать этот аппарат во время сна в течение всей жизни с частотой 5-7 раз в неделю. Показано, что приверженность больных к данному виду лечения составляет 75-80%.
Альтернативным вариантом лечения СОАС является проведение хирургических манипуляций, направленных на уменьшение количества мягких тканей в области носо- и ротоглотки. Наиболее распространенным вариантом является операция увулопалато-фарингопластики, при которой удаляют язычок, часть мягкого нёба и нёбные миндалины. Такого рода операции малоэффективны при выраженном ожирении и тяжелой форме СОАС - по данным метаанализа, снижения числа апноэ/гипопноэ наполовину удалось достичь лишь в 40-75% случаев.

К более редким способам лечения СОАС относят использование специальных приспособлений, которые вставляются в рот пациента перед сном и либо удерживают нижнюю челюсть в слегка выдвинутом положении (мандибулярные репозиционеры), либо позволяют языку высовываться вперед при неплотно сомкнутых зубах (удерживатели языка), тем или другим способом увеличивая заязычное дыхательное пространство. Подбор ротовых приспособлений требует квалифицированной ортодонтической помощи и проведения нескольких полисомнографических исследований. Лекарственное лечение СОАС в настоящее время не применяется. Возможно лишь добавление психостимуляторов в виде модафинила[р] для коррекции остаточной сонливости на фоне применения СиПАП-терапии или репозиционеров. При легких формах СОАС, вызванных сезонным аллергическим ринитом, эффективны назальные кортикостероиды.

9.2.4. Гиперсомнии

Долгое время нарколепсия служила модельным заболеванием для изучения расстройств сна и бодрствования. Описанная впервые C. Westphal в 1877 г., нарколепсия рассматривалась как форма эпилепсии, истерический невроз, проявление гипоталамического синдрома, и лишь на рубеже XX и XXI вв. удалось выявить ее причину.

В настоящее время выделяют две формы нарколепсии.

9.2.4.1. НАРКОЛЕПСИЯ I ТИПА

Нарколепсия I типа характеризуется приступами дневной сонливости наряду с несвоевременным появлением феноменов, характерных для ФБС, наиболее специфичным из них является катаплексия.

Клиническая картина

Приступы императивной дневной сонливости являются кардинальным симптомом нарколепсии. Они случаются несколько раз в течение дня, чаще на фоне монотонной деятельности или покоя. Если сон наступает, после пробуждения пациенты чувствуют себя свежими и не испытывают сонливости в течение некоторого времени. Кроме приступообразной, у этих больных может присутствовать и постоянная, монотонная дневная сонливость, которая сопровождается снижением уровня внимания и даже эпизодами автоматического поведения.

Другим характерным для этой формы нарколепсии симптомом являются приступы катаплексии. Этот феномен характеризуется двумя или несколькими эпизодами кратковременного (менее 2 мин) двустороннего и симметричного исчезновения мышечного тонуса при сохранении сознания. Эпизоды вызываются сильными эмоциями, в том числе положительными (смех, испуг). Специфическим для катаплексии симптомом является отсутствие сухожильных рефлексов во время приступа. Возможны (особенно у детей) парциальные приступы, когда тонус снижается лишь в отдельных группах мышц (шеи, языка, мимических). Во время приступа возможно возникновение позитивных двигательных феноменов, таких как мышечные подергивания и фасцикуляции.

В историческую пентаду симптомов нарколепсии входят также нарушения ночного сна, галлюцинации и эпизоды паралича сна при засыпании и пробуждении.

Нарушения сна (инсомния) выражаются в частых ночных пробуждениях, иногда с устрашающими ночными сновидениями, и встречаются в 28% случаев нарколепсии I типа (B. Frauscher с соавт., 2013). Часто нарколепсия сопровождается другими расстройствами сна: нарушением дыхания во сне (24%), пара-сомниями (34%), расстройствами движений во сне (55%).
Галлюцинации при засыпании (гипнагогические) и пробуждении (гипнапомпические) встречаются у 58% больных нарколепсией I типа. Чаще всего больные рассказывают об образах людей, животных, признаках присутствия кого-то в доме, ощущении перемещения и т.д.

Приступы паралича сна (53% случаев) также возникают во время перехода от сна к бодрствованию и характеризуются неспособностью совершать произвольные движения в течение нескольких секунд или даже минут при полном осознании происходящего.

Распространенность нарколепсии I типа составляет 0,02-0,18%, примерно с равным соотношением мужчин и женщин. Заболеваемость нарколепсией резко увеличилась в Северной Европе (в 10-16 раз) после массовых прививок по поводу «свиного гриппа» в 2008-2010 гг.

Факторами предиспозиции к развитию нарколепсии I типа называют наличие определенных подтипов HLA-антигена - DR2/DRB1*1501 и DQB1*0602. Например, DQB1*0602 присутствует у 100% больных нарколепсией и только у 12-38% лиц в общей популяции. Тем не менее роль наследственной предрасположенности невелика - у больных нарколепсией заболевает 1-2% родственников первой степени родства.

Дебют заболевания обычно приходится на возраст от 10 до 25 лет. Начинается нарколепсия I типа с дневной сонливости, обычно через год присоединяются приступы катаплексии, позже - другие проявления заболевания.

Развитие нарколепсии I типа обусловлено недостаточностью гипокретиновой системы вследствие гибели продуцирующих этот нейропептид клеток. Гипокретин (орексин) - белковый медиатор, который вырабатывается ограниченным числом клеток (10-20 тыс.) дорсолатерального гипоталамуса. Большинство (90-95%) больных этим типом нарколепсии имеют низкое (<110 пг/л) содержание гипокретина-1 в ЦСЖ. Предполагают, что причиной поражения гипокретиновых нейронов является аутоиммунная реакция, провоцируемая экспозицией неспецифического антигена.

Диагностика

Диагностика нарколепсии I типа основывается на данных клинического и инструментального обследования. В диагностические критерии входит ежедневная постоянная или приступообразная сонливость в дневное время. Кроме того, наблюдаются приступы катаплексии, а диагноз подтверждается данными полисомнографии и лабораторных исследований.

При проведении множественного теста латенции сна (в ходе теста в течение дня пациент несколько раз укладывается спать в затемненную комнату, затем определяется среднее время его засыпания) у больных нарколепсией определяется укорочение <8 мин времени засыпания и 2 и более эпизода раннего (в пределах 15 мин после засыпания) начала ФБС. Заменой этого теста может стать определение уровня гипокретина-1 в ликворе. Тест считается положительным, если его концентрация составляет <110 пг/л или же $^1/_3$ от нормативных показателей для данной популяции.

Лечение

Лечение нарколепсии включает поведенческую терапию и фармакотерапию. К поведенческим методам относят тактику запланированных засыпаний: пациент в течение дня определяет периоды, когда сонливость является максимальной, и старается поспать в это время, после чего сохраняет бодрость в течение нескольких

часов. Противодействовать сонливости также помогают достаточный уровень физической активности и мотивации к деятельности. Чтобы не усугублять расстройство ночного сна, больным нарколепсией I типа рекомендуется строго соблюдать правила гигиены сна и режим сна.

Этиотропной терапии нарколепсии на сегодняшний день не существует. Средством выбора для устранения сонливости при нарколепсии является психостимулятор модафинил*[9] в дозе 100-200 мг/сут, он принимается пациентами пожизненно. Альтернативным средством, положительно действующим на нарушение сна и катаплексию при нарколепсии I типа, является препарат γ-оксимасляной кислоты (гамма-гидроксибу-тират*[9]) - средство для наркоза в дозе 6-9 г/сут. Для устранения приступов катаплексии наиболее эффективными оказались трициклические антидепрессанты (имипрамин в дозе 25-200 мг/сут), в меньшей степени - ингибитор обратного захвата серотонина и нор-адреналина венлафаксин (75-300 мг/сут).

9.2.4.2. НАРКОЛЕПСИЯ II ТИПА

Нарколепсия II типа отличается от предыдущего заболевания отсутствием в клинической картине приступов катаплексии. В связи с этим возникают сложности дифференциальной диагностики этого заболевания с другими формами гиперсомнии.

Чаще всего нарколепсия II типа возникает в ассоциации с другими заболеваниями нервной системы: опухолями, нейросаркоидозом, аутоиммунными или паранеопластическими синдромами, ассоциированными с антителами к Ма-2 или аквапорину-4, а также пациентам с РС, миотонической дистрофией, синдромом Прадера-Вилли, БП и ЧМТ.

Встречается нарколепсия II типа значительно реже, чем предыдущая форма, составляя 15-25% всех случаев нарколепсии.

Диагностика

Поскольку катаплексия может отсутствовать на определенном этапе эволюции нарколепсии I типа, наиболее надежным критерием дифференциации двух типов заболевания является отсутствие дефицита гипокретина-1 у больных нарколепсией II типа. Клинические критерии (сонливость) и инструментальные (результаты множественного теста латенции сна) совпадают при обоих состояниях.

Лечение

Лечение нарколепсии II типа проводится по тем же принципам, что и нарколепсии I типа, но без привлечения антикатаплектических средств. Важен поиск причины заболевания, поскольку его коррекция (например, удаление опухоли) может привести к значительному улучшению.

9.2.4.3. СИНДРОМ НЕДОСТАТОЧНОГО СНА

Наиболее распространенной в популяции формой гиперсомнии является синдром недостаточного сна. Это состояние, обусловленное особенностями образа жизни, возникает в том случае, когда пациент регулярно не получает необходимого количества сна в течение суток. В результате этого возникает продолжительная частичная депривация сна, что не позволяет ему чувствовать себя бодрым и отдохнувшим в течение дня.

Клиническая картина

Недостаток сна в данном случае может быть как добровольным, например связанным с особенностями рабочего графика, так и непреднамеренным. Пациент может не знать, что ему требуется больше сна, чем он обычно имеет. Этот тип расстройства сна чаще выявляется у молодых людей в возрасте 25-30 лет. Обычно нарушение сна остается не выявленным до 40 лет, поскольку в молодом возрасте снижение когнитивных возможностей компенсируется высокой мотивацией к деятельности. Характерной является привычка высыпаться по выходным дням. Обследования не выявляют других причин дневной сонливости.

Диагностика

Диагностические критерии синдрома недостаточного сна включают:

1) избыточная сонливость или приступы засыпания в дневное время;

2) общее время сна, подтвержденное данными дневника сна, независимыми наблюдателями или актиграфией короче принятой за возрастную норму;

3) нарушение сна наблюдается в течение не менее трех месяцев;

4) для ограничения времени сна пациенты используют внешние факторы, такие как будильник или пробуждение другим человеком, когда такие меры не используются, обычно они спят дольше;

5) при увеличении времени сна жалобы на сонливость исчезают;

6) дневную сонливость нельзя объяснить наличием других расстройств сна, эффектом лекарственных или других средств, соматическими или психическими заболеваниями.

Лечение

Тактика лечения синдрома недостаточного сна вытекает из диагностических критериев - пациенту достаточно прислушаться к потребностям своего организма, и симптомы дневной сонливости прекращаются. Однако в индустриальном обществе далеко не всегда удается игнорировать социальные установки, например требования работодателя или семейный уклад, поэтому меньшим из зол является распространенная привычка высыпаться в выходные дни. Действительно, было

показано, что негативный эффект частичной депривации сна на когнитивные функции смягчается, если человеку удается «запастись сном» заранее. Для противодействия дневной сонливости и ее негативным эффектам могут использоваться психостимуляторы, такие как модафинил*[9]

При дифференциальной диагностике упомянутых форм гиперсомнии с другими заболеваниями наиболее часто обсуждаются следующие, более редкие формы с избыточной дневной сонливостью.

9.2.4.4. СИНДРОМ КЛЕЙНЕ-ЛЕВИНА

Синдром Клейне-Левина характеризуется повторяющимися периодами сильной сонливости, сопровождающейся когнитивными, психическими и поведенческими расстройствами.

Клиническая картина

Обычно период повышенной дневной сонливости длится в среднем около 10 дней (от 2,5 до 80 дней), повторяясь 3 раза в год (от 1 до 12 раз в год). Приступы провоцируются приемом алкоголя или интеркуррентными инфекционными заболеваниями. Во время периода повышенной сонливости пациент обычно спит по 16-20 ч в сутки, просыпаясь лишь для приема пищи и отправления естественных надобностей. В периоды бодрствования больные апатичны, частично дезориентированы, латентное время ответов увеличено, речь замедлена. Возможна амнезия периода усиления симптомов заболевания. Характерны также гиперфагия (в 66% случаев), гиперсексуальность (в 53% случаев характерна для мужчин), детское поведение. В психическом статусе могут наблюдаться депрессия (в 53% случаев характерна для женщин), тревога, галлюцинации и иллюзии. В межприступном периоде никаких неврологических или психических нарушений у пациента не обнаруживается.

Заболевание начинается на второй декаде жизни (в 81% случаев) и длится в среднем около 14 лет, заканчиваясь неожиданным и полным выздоровлением. Обычно страдают мужчины (соотношение мужчин и женщин составляет 2:1). Предполагаемая распространенность синдрома Клейне-Левина в общей популяции составляет 1-2 случая на 1 млн. В медицинской литературе на настоящий момент описаны около 500 случаев этого заболевания. У женщин наблюдается еще более редкая форма синдрома: гиперсомния, ассоциированная с менструальным циклом, - с теми же клиническими проявлениями, но возникающими незадолго до или во время менструации (всего описано 18 случаев).

Поскольку в нескольких патоморфологических исследованиях больных синдром Клейне-Левина была выявлена лимфоцитарная инфильтрация гипоталамуса, таламуса и среднего мозга, предполагают, что это заболевание является разновидностью аутоиммунного энцефалита. Косвенным подтверждением этого служат частое начало

в подростковом возрасте и обнаруженная ассоциация с определенным генотипом гистосовместимости - HLA DQB1*02.

Диагностика

В *диагностике* этого синдрома важную роль играет выявление характерного периодического паттерна появления дневной сонливости и поведенческих симптомов при обязательном исключении других заболеваний - психических (биполярное или сезонное аффективное расстройство) или неврологических (инсульт или опухоль мозга).

Лечение

Универсально эффективного лечения этого состояния в настоящее время не существует. В 20-40% случаев на фоне применения препаратов лития уменьшается частота и выраженность эпизодов обострения. Антидепрессанты и психостимуляторы неэффективны.

9.2.4.5. ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ГИПЕРСОМНИЯ (БОЛЕЗНЬ РОТА)

Идиопатическая гиперсомния (болезнь Рота) характеризуется приступами императивной дневной сонливости или эпизодами засыпаний днем - в отсутствие приступов катаплексии и других проявлений нарколепсии.

Клиническая картина

Для пациентов с идиопатической гиперсомнией характерно удлиненное время ночного сна и феномены, связываемые с инерцией сна - сонным опьянением (трудности сосредоточения внимания после пробуждения), а также раздражительностью и автоматизированным поведением. Пациенты часто просыпают утреннее время подъема и используют различные дополнительные способы (пробуждение другим человеком), чтобы этого избежать. Дневные засыпания часто длятся более 60 мин и не дают освежающего эффекта.
Заболевание обычно начинается в возрасте до 20 лет и длится монотонно в течение жизни, у некоторых (14%) пациентов прерываясь спонтанными ремиссиями. Идиопатическая гиперсомния встречается еще более редко, чем нарколепсия. На 8 больных с нарколепсией приходится только 1 больной с идио-патической гиперсомнией.

Причины и механизмы развития этого патологического состояния не установлены.

Диагностика

Диагностика идиопатической гиперсомнии основывается на объективном подтверждении избыточной дневной сонливости при помощи множественного теста латенции сна (латентное время <8 мин) или увеличения времени ночного сна до >660

мин (обычно 12-14 ч). При этом необходимо исключить более вероятные причины дневной сонливости, такие как нарколепсия и синдром недостаточного сна.

Лечение

Снизить уровень дневной сонливости помогают препарат модафинил*[9] принимаемый пожизненно. Определенную положительную роль играет модификация поведения (достаточный уровень физической активности днем, режим сна). Удлинение времени ночного сна и запланированные засыпания неэффективны.

9.2.5. Расстройства циркадного ритма «сон-бодрствование»

Из данной группы расстройств сна наиболее часто в клинической практике встречаются синдром задержки фазы сна, синдром преждевременной фазы сна и синдром смены часового пояса.

9.2.5.1. РАССТРОЙСТВО ЦИРКАДНОГО РИТМА «СОН-БОДРСТВОВАНИЕ» С ЗАДЕРЖКОЙ ФАЗЫ

Расстройство циркадного ритма «сон-бодрствование» с задержкой фазы (синдром задержки фазы сна, синдром отставленной фазы сна) определяется как нарушение, при котором привычное время сна и бодрствования задерживается, обычно не менее чем на 2 ч, по отношению к желаемому или социально приемлемому времени.

Клиническая картина

Характерна задержка времени засыпания по сравнению с принятым в референтной социальной среде, несмотря на усилия самого больного. Пациент обычно засыпает между 2 и 6 часами ночи и пробуждается в 10-13 ч дня. При попытках лечь спать в более раннее время засыпание не наступает, что заставляет прибегать к снотворным препаратам и алкоголю. Наиболее мучительны для таких людей утреннее пробуждение и первая половина дня, когда сонливость максимальна, снижены внимание и другие когнитивные функции. В тех случаях, когда пациент может сам выбирать расписание сна и бодрствования, структура и продолжительность его сна остаются нормальными.

Распространенность фазовой задержки суточного ритма максимальна среди подростков и лиц 20-30 лет и варьирует от 7 до 16%. Среди пациентов, обращающихся за помощью в сомнологические центры, это значение составляет 10%.

Дебют приходится на подростковый возраст, без лечения оно может продолжаться в течение всей жизни, однако обычно с возрастом происходит смещение ритма «сон-бодрствование» на более ранние часы и наступает спонтанное излечение.

Достаточно слабая откликаемость ритма «сон-бодрствование» этих больных на социальные и природные стимулы/обстоятельства, а также довольно большое количество семейных случаев синдрома фазовой задержки позволяют предположить внутренний генез этого расстройства. Показана роль генетических факторов в развитии

этого синдрома, таких как полиморфизм генов*hPer3*, арилалкиламиновой N-ацетилтрансферазы, *HLA* и *Clock*. Наследственная предрасположенность к развитию синдрома фазовой задержки прослеживается в 40% случаев с тенденцией к наследованию по аутосомно-доминантному типу. Предполагают, что на этом фоне недостаточное время, задающее действие естественного солнечного света в утренние часы, или избыточное освещение в вечерние приводит к модификации (ресетингу) суточного ритма «сон-бодрствование».

Диагностика

При постановке диагноза синдрома задержки фазы сна наряду с характерной клинической картиной (трудности засыпания и позднее пробуждение, отсутствие жалоб при возможности самостоятельно определять режим сна, нормальное качество ночного сна) требуется подтверждение сдвига фазы ритма «сон-бодрствование», что достигается использованием дневника сна или актиграфа в течение не менее чем 7 дней, включая выходные.

Лечение

Для устранения задержки фазы ритма «сон-бодрствование» используют хрономодулирующие воздействия: применение яркого белого света и мелатонина. Общей рекомендацией по фототерапии этого состояния является использование света очень высокой интенсивности (2500-10 000 люкс) в течение 1-2 ч в период, наиболее близкий к температурному минимуму, или сразу же после утреннего пробуждения. Применение мелатонина для лечения синдрома задержки фазы эффективно в вечерние часы, в идеале - во время, соответствующее началу вечернего увеличения секреции у здорового человека (от 19:00 до 22:00). Предполагается, что совместное применение утренней фототерапии и вечернего приема мелатонина повышает эффективность лечения.

9.2.5.2. РАССТРОЙСТВО ЦИРКАДНОГО РИТМА «СОН-БОДРСТВОВАНИЕ» С ОПЕРЕЖЕНИЕМ ФАЗЫ

Расстройство циркадного ритма «сон-бодрствование» с опережением фазы (синдром преждевременной фазы сна) определяется как стабильное состояние с ранним началом основного эпизода сна. При этом привычное время засыпания и пробуждения происходят на 2 или более часа раньше желаемого или установленного времени.

Клиническая картина

Главными жалобами пациентов является сильная тяга ко сну в вечернее время, которую обычно удается пересилить, и пробуждения во второй половине ночи, когда окружающие спят, с невозможностью затем уснуть. Обычное время пробуждения таких больных - 2-5 ч утра, часто им ставится диагноз депрессивного расстройства (ранние утренние пробуждения рассматривают как маркер депрессии). Хроническая

недостаточность ночного сна и сопутствующая этому дневная сонливость ограничивают профессиональную, бытовую и общественную деятельность больных расстройством с опережением фазы сна.
Распространенность этого состояния значительно ниже, чем синдрома задержки фазы, - 1% среди лиц среднего возраста. В противовес вышеупомянутому состоянию, характерному прежде всего для молодых людей, распространенность синдрома преждевременной фазы увеличивается с возрастом, что, по-видимому, связано с возрастным укорочением периода свободно выбранных ритмов.

Диагностика

Как и в случае синдрома задержки фазы сна, диагноз расстройства циркадного ритма «сон-бодрствование» с опережением фазы ставится на основании характерной клинической картины. Наличие вечерней сонливости, сохранность структуры ночного сна при сохранении удобного графика труда и отдыха, отсутствие склонности ко сну в раннее утреннее время весьма характерны для этого состояния. Мониторирование внутренней температуры тела может помочь в подтверждении диагноза - при этом расстройстве минимум температуры наступает в более ранние часы. Важно исключить расстройства психической сферы, прежде всего депрессии. Для подтверждения стойкого характера смещения фазы сна необходим 7-дневный мониторинг цикла «сон-бодрствование» при помощи дневника сна либо актиграфа.

Лечение

В лечении синдрома преждевременной фазы сна также применяется хронотерапевтический подход. Используется фототерапия ярким белым светом в период времени с 19:00 до 21:00 для достижения сдвига фазы цикла «сон-бодрствование» на более позднее время. Утреннее применение мелатонина с этой же целью теоретически обосновано, однако убедительные клинические данные об эффективности такого подхода отсутствуют. Следует учитывать возможное нежелательное седативное действие мелатонина, принимаемого в начале рабочего дня.

9.2.5.3. РАССТРОЙСТВО ЦИРКАДНОГО РИТМА «СОН-БОДРСТВОВАНИЕ» ПРИ СМЕНЕ ЧАСОВОГО ПОЯСА

Расстройство циркадного ритма «сон-бодрствование» при смене часового пояса (синдром реактивного запаздывания, jet lag) определяется как временное несоответствие цикла «сон-бодрствование», генерируемого внутренними часами организма, паттерну сна и бодрствования, которому необходимо следовать после изменения часового пояса.

Клиническая картина

Пациенты обычно предъявляют жалобы на трудности инициации и поддержания сна, избыточную сонливость, снижение субъективного ощущения дневной бодрости и сосредоточения. Часто в это время они испытывают и соматические симптомы (в основном относящиеся к желудочно-кишечной сфере) разной степени выраженности.

Причиной развития нарушений биологических ритмов при быстрой смене часового пояса, особенно ярко проявляющихся в расстройстве сна, является быстро развивающееся несоответствие деятельности внутреннего пейсмекера с локальными временными ориентирами, как социальными, так и природными. Клинически значимые нарушения могут появляться при перемещении уже через два часовых пояса, однако даже при более дальних перелетах $^{1}/_{3}$путешествующих не испытывает недомогания. Возникающий после перемещения дискомфорт достаточно сложно отделить от реакции на изменение привычного места обитания, работы, изменения ритуала засыпания (что характерно для другого нарушения сна - острой инсомнии).

Показано, что выраженность клинических проявлений синдрома зависит от направления перелета (легче проходят перелеты в западном направлении), возраста (хуже переносятся пожилыми людьми), хро-нотипа («совы» легче переносят перелет в западном направлении, и вообще их внутренние часы более «пластичны», чем у «жаворонков»), времени включения в трудовую деятельность (легче адаптируются люди, которые перемещаются по производственной необходимости).

При перелетах в восточном направлении основные проблемы связаны с трудностями засыпания, так как человеку приходится укладываться в постель на несколько часов раньше привычного времени. Нарушения сна при перелетах в западном направлении обычно менее выражены, ведь у большинства людей внутренний период цикла «сон-бодрствование» превышает 24 ч, в связи с чем необходимость ложиться спать позже, чем практиковалось ранее, практически повторяет изменения сна в условиях изоляции (от внешних времязадателей) и субъективно переносится достаточно легко. Расстройства функции органов ЖКТ при транстемпоральных перемещениях связывают с нарушением циркадной периодичности деятельности желудка, кишечника, печени и поджелудочной железы.

Диагностика

Диагностика синдрома смены часового пояса базируется на клинических данных (быстрое перемещение не менее чем через 2-часовые зоны, уменьшение времени сна, жалобы на нарушение дневного функционирования и сонливость в течение 1-2 дней после перелета).

Лечение

Борьба с проявлениями синдрома смены часового пояса включает соблюдение рекомендаций по гигиене сна, применение лекарственных и нелекарственных воздействий. Требования к рациональной организации сна подразумевают обеспечение комфортных условий на новом месте (особенно это касается профессий, связанных с частыми перелетами, например персонала авиакомпаний), исключение приема кофеина и алкоголя. Разработана специальная диета, включающая вечерний прием пищи, богатой углеводами, которые обеспечивают повышение уровня триптофана - предшественника серотонина, и богатая белками утренняя порция, снабжающая организм тирозином для увеличения синтеза катехоламинов и повышения мозговой активации. Рекомендуется воздерживаться от дневных засыпаний, лучше перетерпеть и лечь спать на несколько часов раньше. Для обеспечения более качественного сна в период адаптации к новым условиям допускается использование снотворных препаратов короткого действия. При этом рекомендуется применение небензодиазепино-вых средств - зопиклона, золпидема или залеплона, меньше влияющих на когнитивные функции.

Методики, разработанные в ходе хронобиологи-ческих экспериментов, применяются и для немедикаментозного лечения нарушений сна, вызванных транстемпоральными перелетами. Составлены калькуляторы, определяющие рекомендуемое время «засвечивания» и избегания света в зависимости от направления перелета, количества пересеченных временных зон и времени прибытия. Наиболее важным условием, для того чтобы дальнейшая световая экспозиция была более эффективной, является избегание пребывания в условиях высокой освещенности после прибытия на новое место. При перелете в восточном направлении, когда требуется сместить время засыпания на более раннее, используется утреннее световое воздействие. Перемещение в западном направлении требует использования света в вечернее время, для того чтобы отсрочить засыпание. Обычно применяются специальные лампы для фототерапии, обеспечивающие световой поток со спектром, близким к естественному, интенсивностью 3000-10 000 люкс.

Другим средством обеспечения фазового сдвига в желаемом направлении является применение экзогенного мелатонина. Его действие на фазу цикла «сон-бодрствование» противоположно по направленности эффекту светового воздействия. Мелатонин, принимаемый за 8-13 ч до наступления минимума внутренней температуры, сдвигает фазу цикла «сон-бодрствование» на более раннее время, а после 1-4 ч после этой точки, наоборот, ведет к развитию задержки фазы. Показано, что при употреблении препарата мелатонина в дозе 5 мг во время перелетов частота проявлений синдрома смены часового пояса снижается на 50%. При сравнении эффектов световой экспозиции и мелатонина для предотвращения и коррекции

проявлений этого синдрома была продемонстрирована более высокая эффективность фототерапии.

9.2.6. Парасомнии

Парасомнии представляют собой исключительно гетерогенную группу состояний, связанных между собой лишь феноменом неадекватной поведенческой активности (реже необычных ощущений), по времени связанной с состоянием сна (во время, перед или после него). Для объяснения многих форм парасомний привлекают теорию локального сна - доказанную (пока только на животных) возможность независимого развития феноменов сна или бодрствования в отдельных участках мозга.

Наиболее часто встречаются в клинической практике невролога следующие формы парасомний: сно-хождение, РПБС и ночной энурез.

9.2.6.1. СНОХОЖДЕНИЕ

Снохождение (сомнамбулизм) представляет собой эпизоды сложного поведения при пробуждении из глубокого медленного сна, которые проявляются двигательной активностью, сочетающейся с частичным или полным нарушением сознания и способности связно мыслить.

Клиническая картина

Наиболее часто эпизод снохождения развивается в первой половине ночи, когда наиболее высока представленность глубокого медленного сна (дельта-сон). Пациент (чаще это ребенок) может только присесть в кровати, что-то неразборчиво говоря или же встать и выйти из комнаты. На обращенную к нему речь может не отвечать, говорить невпопад, но может давать и правильные ответы (так называемое рапортное сно-говорение). В большинстве случаев действия во время эпизода имеют незаконченный характер, имитируют поход в туалет, игру или какие-либо привычные профессиональные движения. Обычно приступ длится несколько минут и заканчивается самопроизвольно - пациент возвращается в постель или укладывается спать в другом месте. При попытке разбудить больного во время приступа развивается сопротивление, вплоть до агрессии, после пробуждения сохраняется конфузионное состояние и дезориентация. Важной характеристикой снохождения является отсутствие у больного наутро воспоминаний о случившемся. Нет связи приступа и с содержанием сновидений.

У детей эпизоды снохождения чаще всего провоцируются эмоционально значимыми ситуациями, недосыпанием, инфекционными заболеваниями. У взрослых на первое место выходят стрессовые факторы и сопутствующие нарушения сна (обструктивное апноэ сна), также играет роль прием психотропных препаратов и алкоголя, предменструальный период у женщин.

Снохождение обычно начинается в возрасте 4-8 лет, частота и выраженность эпизодов достигает пика с 8 до 12 лет, после чего приступы часто прекращаются. У мальчиков и девочек это расстройство встречается с одинаковой частотой. В детской популяции распространенность снохождения достигает 40% (шведское исследование детей 6-16 лет). До 4% людей во взрослой популяции имеют единичные или частые эпизоды снохождения.

Генетические факторы играют важную роль в развитии снохождения. Частота проявления этого состояния у детей увеличивается с числом имеющих сно-хождение родственников: 22%, если аналогичных эпизодов не было ни у одного из родителей, 45% - если они имели место у одного из родителей, 60% - если были у обоих родителей. Данные близнецовых исследований демонстрируют, что генетические факторы ответственны за 65% случаев снохождения. Механизм реализации этой генетической предиспо-зиции пока неясен.

Диагностика

Для постановки диагноза снохождения, кроме собственно подтвержденного эпизода хождения или другого вида комплексного поведения, возникающего во время сна (чаще в первой его трети), требуется, чтобы имелись следующие проявления:

1) трудности пробуждения;

2) спутанность мыслей во время пробуждения;

3) полная или частичная амнезия эпизода.

В случае если снохождение стало проявлением другого расстройства сна или реакцией на лекарственное лечение, первым ставится диагноз соответствующего расстройства сна.
Проводить полисомнографическое исследование с регистрацией показателей сна для подтверждения диагноза снохождения обычно не требуется. Во время приступа можно зарегистрировать лишь множественные артефакты на ЭЭГ и признаки вегетативной активации (учащение пульса, дыхания и т.д.), возникающие в 3-й стадии медленного сна. Тем не менее следует всегда учитывать возможность развития во время

сна похожего по картине на снохождение эпилептического приступа. По данным В.А. Карлова (1990), эпилептические приступы составляют 3% случаев снохождений. Особенностями клинической картины снохождения, заставляющими проводить дифференциальную диагностику с приступом, являются возраст ребенка до 3 и после 12 лет, возникновение во второй половине ночи, простой и стереотипный характер двигательной активности, сохранность воспоминания о приступе, наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ во время бодрствования. Подтверждением эпилептического генеза снохождения, конечно, является и выявление специфической

ЭЭГ-активности во время эпизода. Серьезный аргумент - обнаружение фоновой патологической активности во время медленного сна.

Лечение

В лечении снохождения выделяют два подхода: когнитивная поведенческая терапия и лекарственное воздействие. В первую очередь требуется успокоить пациента и его родителей, проинформировать их о доброкачественной, с высокой вероятностью излечения, природе этого состояния. Рассказать, что снохождения никак не связаны со сновидениями, не являются проявлением неврологического или психического заболевания и не оказывают разрушительного воздействия на здоровье. Главной опасностью сно-хождений является возможность самотравматизации. Необходимо обеспечить безопасное окружение сна: исключить из обстановки стеклянные двери, бьющиеся напольные предметы, ограничить возможности выхода на балкон или открывания окон. Важно поддерживать регулярный режим сна с достаточным его количеством.
Медикаментозное лечение снохождения проводится при высокой частоте приступов (более 1 раза в неделю) либо их потенциальной опасности для больного или окружающих. Курсами назначают препараты группы бензодиазепинов: клоназепам (0,25-2 мг), нитразепам (1,25-5 мг) за 1 ч перед сном, чтобы добиться максимальной концентрации в первой половине ночи. В клинических исследованиях не был подтвержден эффект отечественного ГАМК-ергического препарата аминофенилмасляной кислоты, так же как и трициклических антидепрессантов (амитриптилин), несмотря на это, они широко применяются для профилактики приступов снохождения.

9.2.6.2. РАССТРОЙСТВО ПОВЕДЕНИЯ В БЫСТРОМ СНЕ

РПБС характеризуется необычной активностью в ФБС, способной привести к травматизации или нарушению сна.

Клиническая картина

При этом состоянии наблюдается периодическое исчезновение мышечной атонии, характерной для фазы быстрого сна, что сопровождается двигательной активностью, отражающей содержание сновидений. Активность может варьировать от отдельных вздрагиваний и жестикуляций до сложных движений со вскакиванием и падением с постели, получением или нанесением повреждений. Обычно она сопровождается активным сноговорением и даже выкриками. Часто пациент просыпается в конце эпизода РПБС в полном сознании и может рассказать содержание сновидения. Такие сновидения имеют высокую насыщенность, сопровождаются сценами погони, насилия. Содержание сновидения коррелирует с демонстрируемой во время приступа

двигательной активностью. Во время эпизода РПБС, в отличие от снохождения, пациенты не встают, не ходят, не покидают комнату, глаза их закрыты.

Эпизоды РПБС чаще регистрируются во второй половине периода сна, по частоте варьируют от одного раза в неделю до 4 раз за ночь.
Обычно заболевание дебютирует в возрасте после 50 лет, больше страдают мужчины, распространенность его в общей популяции достигает 0,38-0,5%.

В 80% случаев у больных РПБС в дальнейшем развивается дегенеративное заболевание из группы сину-клеинопатий (БП, деменция с тельцами Леви и муль-тисистемная атрофия). И наоборот, РПБС сопровождает более 90% случаев мультисистемной атрофии, около 50% случаев деменции с тельцами Леви и до 46% случаев БП.

Диагностика

Постановка диагноза РПБС основывается на характерной клинической картине (повторяющиеся эпизоды вокализации или комплексного двигательного поведения во время сна, отражающие содержание сновидений и возникающие в период быстрого сна) и данных ночного полисомнографического исследования (подтверждение наличия эпизодов быстрого сна без мышечной атонии).

Лечение

Наиболее эффективным препаратом, применяемым для лечения этого расстройства, является клоназепам. Начальная доза составляет 0,5 мг перед сном с возможным повышением до 1 мг. Имеются данные об успешном применении в терапии РПБС мелатонина в дозе 1-12 мг у пациентов с α-синуклеинопатиями.

9.2.6.3. НОЧНОЙ ЭНУРЕЗ

Ночной энурез характеризуется повторяющимися эпизодами непроизвольного мочеиспускания во время сна.

У детей правомочно говорить о наличии этого расстройства с возраста 5 лет, если эпизоды непроизвольного мочеиспускания случаются не реже 2 раз в неделю.

Клиническая картина

Выделяют первичный ночной энурез, когда нарушения мочеиспускания во сне продолжаются без длительных перерывов, и вторичный, когда имел место «сухой период» продолжительностью не менее 6 мес.

Также существует деление на моносимптомный ночной энурез, при котором имеются только проблемы с непроизвольным ночным мочеиспусканием, и полисимптомный, когда недержание мочи отмечается также в дневное время в бодрствовании (гиперрефлекторный мочевой пузырь) и сочетается с эмоциональными расстройствами и нарушениями поведения.

В отличие от бытовавшего ранее представления о том, что причиной развития ночного недержания мочи является избыточная глубина сна, проведенные объективные исследования показали, что эти эпизоды могут возникать в любой стадии сна. Существует теория (А.Ц. Гольбин), согласно которой эпизоды энуреза у ребенка способствуют переключению стадий сна на фоне недостаточной зрелости сомногенных механизмов.

Распространенность ночного энуреза в 4-летнем возрасте составляет 30%, в 6-летнем - 10%, в 7 лет - 7%, в 10 лет - 5% и в 12 лет - 3%. Это расстройство в 3 раза чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. У взрослых пожилого и старческого возраста частота выявления этого состояния составляет 2,1%, причем у женщин оно встречается чаще.

Первичный ночной энурез рассматривают как гетерогенное состояние, причинами развития и поддержания которого служат несформированные навыки опрятности, нарушение суточной секреции антидиуретического гормона и высокий порог пробуждения из сна. Развитие вторичного энуреза связывают с эндокринными расстройствами (СД), употреблением диуретических субстанций (кофеин), патологией мочевого тракта (инфекции, гиперактивный мочевой пузырь), энкопрезом, обструктивным апноэ сна, психосоциальными стрессами (проблемы в семье, институционализация).

В развитии первичного энуреза большую роль играет генетическая предиспозиция. По данным одного исследования, ночной энурез имел место в 77% случаев, если им страдали оба родителя, и в 44% случаев - если имелся только у одного из них. На хромосомах 22q, 13q и 12q выделены гены, связанные с развитием некоторых форм первичного энуреза.

Лечение

В лечении ночного энуреза используют поведенческие и фармакологические методики. Важным фактором успеха является сотрудничество с ребенком в борьбе с этим нарушением. Используется положительное подкрепление (наклеивание звездочек за «сухие» ночи) и негативное - от более старшего ребенка требуют перестилать за собой мокрую постель. Популярным средством является сигнальная («будильниковая») терапия, проводимая при помощи устройства, которое включается, когда ребенок намочит трусики, и пробуждает его звуком или вибрацией. Эффективность этого метода лечения составляет 75% при использовании в течение не менее чем 15 нед (после прекращения энурез возобновляется в 15-30% случаев). Проблемой является низкая приверженность лечению, так как положительный эффект достигается не сразу. Применение препаратов вазопрессина дает быстрый положительный эффект в 70% случаев, однако возвращение энуреза при отмене средства происходит в 80-100% случаев. Для достижения стойкого положительного

эффекта его следует применять в течение 3-6 мес и отменять с постепенным уменьшением дозировки. Антидепрессант имипрамин оказывается эффективен в 50% случаев, полное прекращение ночного энуреза достигается при этом в 25% случаев. Планируя стратегию лечения, следует помнить о том, что частота спонтанного излечения ночного энуреза у детей составляет 15% в год.

9.2.7. Расстройства движений во сне

Наиболее часто встречающимися в практике взрослого и детского невролога формами расстройств движения во сне являются СБН и бруксизм.

9.2.7.1. СИНДРОМ БЕСПОКОЙНЫХ НОГ

СБН (болезнь Виллиса-Экбома) - сенсомоторное расстройство, характеризующееся наличием сильной, почти неконтролируемой потребности двигать конечностями в ответ на неприятные, иногда болезненные ощущения, которые появляются в вечернее и ночное время, чаще в покое, и временно устраняются движением.

Клиническая картина

Несмотря на то что в названии этого синдрома фигурируют нижние конечности, 21-57% пациентов описывают похожие симптомы и в руках.

Неприятные ощущения в конечностях появляются при длительном пребывании в неподвижности - в постели, при просмотре телепередач, в театре и т.д. Характерна их приуроченность к вечернему и ночному времени. Эти ощущения вынуждают больного совершать облегчающие движения и часто приводят к нарушению сна и социальной дезадаптации. Как болевые ощущения при СБН описывают около половины пациентов.

Наряду с неприятными ощущениями источником недовольства пациентов своим состоянием являются нарушения сна в виде трудностей засыпания и поддержания сна (60-90% положительных ответов). Нарушение ночного сна может сопровождаться сонливостью и усталостью в дневное время.

У детей наличие СБН часто ассоциируется с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью.

При полисомнографии у 70-80% больных СБН выявляется другое специфическое расстройство движений во сне - синдром периодических движений конечностей. Это состояние характеризуется периодическими стереотипными движениями по типу защитного рефлекса Мари-Фуа-Бехтерева. Движения обычно происходят в ногах и включают тыльное сгибание больших пальцев стопы, иногда с веерообразным разведением остальных пальцев или сгибанием в голеностопном суставе. В более тяжелых случаях происходит также сгибание ног в коленных и тазобедренных суставах. Продолжительность движений составляет в среднем 1,5-2,5 с, они происходят сериями

с интервалами в 20-40 с на протяжении нескольких минут или часов, могут вовлекать как одну ногу, так и две ноги одновременно. Периодические движения конечностей, как правило, сопровождаются активациями на ЭЭГ или могут приводить к пробуждению. Состояние считается клинически значимым и в значительной степени отвечает за ощущение пациентом неудовлетворенности ночным сном и дневную сонливость, если частота движений составляет 5 и более эпизодов за час сна.
Распространенность эпизодического СБН в общей популяции оценивается в 5-10%, причем женщины страдают в 2 раза чаще, чем у мужчины. Клинически значимый СБН встречается в 2-3% случаев. В детской популяции распространенность этого синдрома составляет 2-4%.

В специфических популяциях распространенность СБН оказывается более высокой. Среди беременных женщин она выше, чем в общей популяции, в 2-3 раза, а у больных почечной недостаточностью - в 2-4 раза.

Заболевание обычно начинается на 3-й или 4-й декадах жизни. У $^1/_3$ больных, заболевших в этом возрасте, отмечаются длительные периоды стабилизации состояния без ухудшения симптомов. Возникновение СБН в пожилом возрасте характеризуется большей скоростью прогрессирования и более тяжелым течением.

При СБН с ранним началом значительную роль имеет фактор генетической предиспозиции - в 40-92% случаев имеются другие члены семьи с СБН. Риск развития заболевания у ближайших родственников больных в 2-6 раз превышает таковой для общей популяции. Доказано участие в развитии синдрома генов *BTBD9, MEIS1, MAP2K5/LBXCOR* и *PTPRD*. Наличие гена *BTBD9* определяет примерно 50% величины популяционного добавочного риска развития СБН. Вместе *BTBD9, MEIS1* и*MAP2K5/ LBXCOR* отвечают за 70% этого риска для европейской популяции.

Важным фактором, способствующим развитию СБН, является дефицит железа, которое служит кофактором синтеза дофамина. При снижении содержания железа, которое определяется по уровню ферритина в крови (<50 мкг/л), выраженность клинических проявлений синдрома нарастает, при восполнении уровня ферритина до уровня 70 мкг/л - уменьшается. Роль нарушения дофаминергической трансмиссии преимущественно подтверждается данными многочисленных исследований эффективности применения дофами-нергических препаратов при СБН. К числу других факторов, резко повышающих риск развития СБН, относятся беременность и уремия.

Диагностика

Диагностика СБН основывается в первую очередь на данных клинического обследования.

В табл. 9.7 представлены современные критерии диагностики СБН, опубликованные в 2012 г. Международной исследовательской группой по СБН.

Источник KingMed

СБН - неврологическое сенсомоторное расстройство, часто приводящее к нарушению сна и снижению качества жизни, имеет вариабельную экспрессию, на которую влияют генетические, средовые и медицинские факторы. Симптомы СБН значительно варьируют по частоте (от менее 1 раза в месяц или в год до ежедневных) и тяжести (от легких, едва ощущаемых, до дезадаптирующих). Возможны периоды ремиссии симптомов различной длительности. Диагноз СБН основывается на распознавании комплекса симптомов, который удовлетворяет 5 обязательным критериям с уточняющими признаками (спецификаторами) (см. табл. 9.7).

Источник KingMed

Таблица 9.7. Критерии диагностики синдрома беспокойных ног (IRLSSG, 2012)

Облигатные критерии диагностики (должны присутствовать все) 1. Императивная потребность совершать движения ногами обычно, но не всегда, сопровождаемая или вызываемая неприятными (дискомфортными) ощущениями в ногах. 2. Императивная потребность совершать движения ногами и какие-либо сопровождающие ее неприятные ощущения в ногах начинаются или ухудшаются в покое или при инактивности, например в положении лежа или сидя. 3. Императивная потребность совершать движения и какие-либо сопровождающие ее неприятные ощущения частично или полностью облегчаются движением, например ходьбой или растяжением мышц, по меньшей мере до тех пор, пока оно продолжается. 4. Императивная потребность совершать движения ногами и какие-либо сопровождающие ее неприятные ощущения в ногах, возникающие или усиливающиеся в покое либо при инактивности, появляются или усиливаются в течение дня только в ночное и вечернее время. 5. Возникновение вышеуказанных симптомов невозможно связать с другим медицинским или поведенческим расстройством (например, миалгией, венозным стазом, отеком ног, артритом, крампи, позиционным дискомфортом, стереотипным постукиванием стопой) [5]. **Признаки, характеризующие течение СБН** А. Хронический персистирующий СБН: в отсутствие лечения симптомы возникают в среднем как минимум 2 раза в неделю в течение последнего года. Б. Интермиттирующий СБН: в отсутствие лечения симптомы возникают в среднем менее 2 раз в неделю, но не менее 5 раз в течение жизни. **Признаки, характеризующие клиническую значимость СБН** Симптомы СБН вызывают значительный дистресс или нарушение в социальной, профессиональной, образовательной или другой важной сфере функционирования, влияя на сон, стеничность/витальность, повседневную активность, поведение, когнитивные функции или настроение
Учитывая повышенный риск кардиоваскулярных и ЦВЗ у пациентов с СБН, необходимо соответствующее обследование

Лечение

При выявлении факторов, способствующих развитию СБН, необходима их коррекция. При выявлении дефицита железа (уровень ферритина <50 мкг/мл) эффективным может оказаться восстановление его запасов, особенно при наличии анемии. Заместительная терапия препаратами двухили трехвалентного железа (например, 325 мг железа сульфата в сочетании с аскорбиновой кислотой три раза в сутки) приводит к исчезновению симптомов СБН, однако через какое-то время после прекращения лечения заболевание рецидивирует, поэтому рекомендуют проводить повторные курсы заместительной терапии в зависимости от продолжительности периодов ремиссии.

Препаратами первого ряда в лечении СБН являются дофаминомиметики (агонисты дофаминовых рецепторов, препараты леводопы длительного действия). Кроме того, могут быть эффективными анти-конвульсанты (прежде всего габапентин или прегабалин), опиоиды, бензодиазепины или агонисты бензодиазепиновых рецепторов. При хроническом персистирующем СБН с частым (как минимум не реже 2 раз в неделю) возникновением выраженных симптомов, требующим длительной ежедневной терапии, препаратом выбора является неэрголиновый агонист дофаминовых рецепторов (прамипексол, ропинирол, ротиготин, пирибедил). Прамипексол применяют в дозе 0,125-0,75 мг, ропинирол - в дозе 0,25-1,5 мг, пирибедил - 50-150 мг однократно в вечернее время. В последние годы для лечения среднетяжелого и тяжелого СБН применяется ротиготин в форме пластыря для трансдермального введения (эффективная доза 1-4 мг/сут).

При плохой переносимости дофаминомиметиков, развитии побочных эффектов, сенсорных симптомах болевого характера применяют антиконвульсанты габапентин в дозе от 300 до 1800 мг или прегаба-лин - в дозе 300-600 мг, также однократно в вечернее время. При интермиттирующем СБН, характеризующемся появлением симптомов в среднем менее 2 раз в неделю, показано эпизодическое применение леводопы (в дозе 100 мг за 30-40 мин до сна), бензо-диазепина или Z-препарата. При рефрактерном СБН в первую очередь следует задуматься о правильности диагноза. Если диагноз СБН не вызывает сомнений, рекомендуется заменить один агонист дофаминовых рецепторов на другой или на леводопу либо назначить габапентин. Нужно также проверить, не принимает ли пациент запрещенные средства. К препаратам, ухудшающим состояние больных, относятся нейролептики и другие антидофаминергические средства (метоклопрамид), препараты лития, антидепрессанты (трициклические, СИОЗС, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, миртазапин), теофиллин и другие ксантины, адреномиметики (тербуталин), антигистаминные средства (за исключением средств, не проникающих через ГЭБ), антагонисты H_2-рецепторов, нифедипин и другие антагонисты кальция, β-

блокаторы, фенитоин. При необходимости применения антидепрессантов показаны тразодон или бупропион.
В тяжелых случаях при неэффективности всех других способов лечения оправдано применение опиои-дов (кодеин 15-60 мг, трамадол 50-400 мг, оксикодон 5 мг на ночь), однако риск развития лекарственной зависимости значительно ограничивает их использование.

Лекарственное лечение СБН рекомендуется начинать с монотерапии, выбирая препарат с учетом сопутствующих заболеваний. Дозировки выбранного средства следует увеличивать постепенно до достижения терапевтического эффекта. Иногда с целью выбора наиболее эффективного препарата приходится проводить последовательное тестирование нескольких из них. В дальнейшем применяют минимально эффективные дозы. С учетом того, что лечение СБН проводится длительно, для сохранения эффекта препаратов целесообразно проводить их ротацию. При недостаточной эффективности монотерапии используют комбинацию препаратов с различными механизмами действия.

Проблемой длительного лечения больных СБН является эффект аугментации - усиление интенсивности симптомов и распространение проявлений на

ранее незатронутые конечности. В большей степени это выражено на фоне лечения леводопой (60%), реже наблюдается при монотерапии агонистом дофаминовых рецепторов (5-15%).

9.2.7.2. БРУКСИЗМ

Бруксизм определяется как повторяющаяся активность жевательных мышц, сопровождающаяся стискиванием зубов и характерным скрежетанием. По циркадианному рисунку бруксизм разделяется на бруксизм сна и бодрствования.

Во время сна жевательные мышцы сокращаются с определенной периодичностью - этот феномен называют ритмичной активностью жевательных мышц (РАЖМ). Усиленные тонические и фазические мышечные сокращения порождают характерные для бруксизма звуки.

Клиническая картина

Скрежетание зубами во сне может приводить к нарушению прикуса, стиранию зубной эмали, зубной боли, болям в области жевательных мышц и их гипертрофии, ГБ. Выраженный бруксизм может приводить к нарушению сна не только у спящего, но и у его партнера.
ГБ при бруксизме локализуется в височных отделах и часто диагностируется как ГБ напряжения. Чаще она отмечается в утренние часы.

Нет прямой корреляции между громкостью звуков при эпизодах бруксизма и развитием осложнений. Наоборот, у пациентов с легкой и средней степенью тяжести (2-4 эпизода РАЖМ за час сна) риск появления болей в области челюстей и усталости жевательных мышц в 3,9 и 5,1 раза соответственно выше, чем у больных тяжелым бруксизмом (число РАЖМ >4 эпизодов в час).

У больных бруксизмом сна отмечаются более высокие показатели по шкалам стресса, тревоги и других психопатологических проявлений по сравнению со здоровыми. Факторами, предрасполагающими к развитию бруксизма, являются личностные особенности (стремление к успеху, перфекционизм), стрессогенные жизненные события, обычно связанные с необходимостью достижения какой-либо цели в короткий срок, и прием рекреационных субстанций (курение, кофе). Не получило подтверждения мнение о том, что нарушение прикуса способствует развитию этого состояния.

Бруксизм сна, возникающий без определенного причинного фактора, называют первичным, или идиопатическим. Формы бруксизма сна, ассоциированные с приемом психотропных лекарств, психоактивных субстанций или на фоне различных заболеваний определяют как бруксизм сна вторичного характера. Бруксизм, появившийся на фоне лечения, обозначается как ятрогенный.

Стискивание и скрежетание зубов, возникающие в бодрствовании, рассматриваются как проявления ротовой парафункциональной активности и называют бруксизмом бодрствования.

Распространенность бруксизма сна максимальна в детском возрасте, когда она достигает значения 14-17%. Среди подростков она составляет 12%, лиц среднего возраста - 8% и только 3% у пожилых людей. Имеются признаки значительной генетической предиспозиции к развитию бруксизма сна - 20-50% больных имеет хотя бы одного прямого родственника со скрежетанием зубами. В $^{2}/_{3}$случаев бруксизм сна, начинающийся в детском возрасте, продолжается и у взрослого.

Лечение

Специфического лечения бруксизма сна пока не существует. Для снижения внутреннего напряжения как фактора предиспозиции и повышения устойчивости к стрессу используют специальные психотерапевтические программы. Имеются отдельные сообщения об эффективности гипнотерапии и лечения методом БОС. Фармакологическое лечение назначается коротким курсом -доказана эффективность диазепа-ма и клоназепама. Антидепрессанты - ингибиторы обратного захвата серотонина, наоборот, усиливают бруксизм сна. При неэффективности фармакологического подхода для предотвращения повреждения зубов используют окклюзионные шины, надеваемые перед сном.

Список литературы

1. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: Эйдос Медиа, 2002. 310 с.

2. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2011. 240 с.

3. Сомнология и медицина сна. Избранные лекции / под ред. Я.И. Левина и М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум, 2013. 432 с.

4. American academy of sleep medicine: international classification of sleep disorders. 3rd ed. Diagnostic and coding manual. Darien, IL. 2014.

5. Principles and practice of sleep medicine / ed. by M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. 5th ed. St. Louis: Saunders, 2010, 1766 p.

6. Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D., Dorsey C., Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults // J. Clin. Sleep. Med. 2008. Vol. 4, N 5. P. 487-504.

Глава 10. Синдром хронической усталости/интолерантности к нагрузке

О.В. Воробьёва

Приблизительно каждый пятый пациент (10-25%), обращающийся за медицинской помощью, жалуется на продолжительную усталость. Обычно чувство усталости - транзиторный симптом, исчезающий спонтанно либо при лечении основного заболевания. Тем не менее у части пациентов эта жалоба начинает персистировать и оказывать негативное влияние на общее состояние здоровья. Когда усталость не может быть объяснена каким-либо заболеванием, предполагают, что она связана с синдромом хронической усталости (СХУ), диагноз которого может быть поставлен только после исключения других соматических и психических расстройств.
СХУ - заболевание, характеризующееся чрезмерной, инвалидизирующей усталостью, сохраняющейся как минимум 6 мес и сопровождающейся многочисленными суставными, инфекционными и нейропсихическими симптомами.

10.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность СХУ во взрослой популяции, по некоторым данным, может достигать 3%. Приблизительно 80% всех случаев СХУ остаются ^диагностированными. Дети и подростки заболевают СХУ значительно реже, чем взрослые. Пик заболеваемости СХУ приходится на активный возраст (4059 лет). Женщины во всех возрастных категориях более подвержены СХУ (60-85% всех заболевших).

10.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Первоначально доминировала инфекционная теория развития СХУ (вирусная инфекция), однако при дальнейших исследованиях были выявлены самые разнообразные изменения во многих сферах, включая структуру и функцию мозга, нейроэндокринный ответ, структуру сна, иммунную систему, психологический профиль. В настоящее время наиболее распространена стресс-зависимая модель патогенеза СХУ, хотя она не может объяснить все патологические изменения, характерные для данного синдрома. Исходя из этого большинство исследователей постулируют, что СХУ - гетерогенный синдром, в основе которого лежат различные патофизиологические отклонения. Некоторые из них могут предрасполагать к развитию СХУ, другие непосредственно вызывают развитие заболевания, а третьи обусловливают его прогрессирование. Факторы риска СХУ включают женский пол, генетическую предрасположенность, определенные личностные черты или стиль поведения и др.

• Стресс-зависимая гипотеза патогенеза СХУ базируется на очевидной связи между стрессорными событиями и течением заболевания. В преморбидном анамнезе

пациентов с СХУ, как правило, присутствуют указания на большое количество стрессовых жизненных событий, перенесенных инфекционных заболеваний и оперативных вмешательств. Манифестация или обострение СХУ и коморбидных ему состояний у взрослых часто связаны со стрессами или конфликтными ситуациями.
◊ Психические травмы в детстве (насилие над ребенком, жестокое обращение, пренебрежение и т.д.) считают важным фактором риска развития СХУ. Высокая реактивность на неблагоприятные психосоциальные факторы характерна для всего спектра расстройств, ассоциированных с психическими травмами в детстве. Стресс в ранний период жизни во время критического периода усиленной пластичности головного мозга постоянно воздействует на регионы мозга, вовлеченные в когнитивно-эмоциональные процессы и регулирующие эндокринную, вегетативную и иммунную системы. Существуют экспериментальные и клинические данные о том, что перенесенные в молодом возрасте психотравмирующие события приводят к длительному нарушению работы гипоталамо-гипофизарно-надпочеч-никовой системы и более выраженной реакции на стресс. Впрочем, детские психотравмы присутствуют в анамнезе далеко не всех пациентов с СХУ. Вероятно, данный механизм может играть ведущую роль в патогенезе только определенной группы больных СХУ.

◊ Всесторонние исследования нейроэндокрин-ного статуса при СХУ выявили значимые изменения в деятельности гипоталамо-гипо-физарно-надпочечниковой системы, что подтверждает нарушение физиологического ответа на стресс. У трети пациентов с СХУ выявляют гипокортицизм, который, вероятно, имеет центральное происхождение. Заслуживает внимания и обнаружение в семьях больных СХУ мутации, нарушающей продукцию белка, необходимого для транспорта кортизола в крови. У женщин (но не у мужчин), страдающих СХУ, снижен утренний пик кортизола по сравнению со здоровыми женщинами. Эти половые различия циркадного ритма выработки кортизола могут объяснить более высокий риск развития СХУ у женщин. Низкий уровень кортизола приводит к дизингибиции иммунных медиаторов и определяет ответ на стресс надсегментарных отделов вегетативной нервной системы, что, в свою очередь, вызывает утомляемость, болевые феномены, КН и аффективные симптомы. Прием агони-стов серотонина у пациентов с СХУ приводит к большему повышению уровня пролактина плазмы по сравнению со здоровыми лицами. У пациентов, страдающих большой депрессией, паттерн нейроэндокринных нарушений обратный (гиперкортицизм, серотонин-обу-словленная супрессия пролактина). Напротив, истощение утреннего уровня кортизола отмечено у лиц, страдающих хронической болью и различными эмоциональными нарушениями. В настоящее время нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечни-ковой системы, гормональный ответ на стресс и особенности нейротрансмиттерных эффектов серотонина являются наиболее воспроизводимыми изменениями, обнаруженными у пациентов с СХУ.

• Для пациентов с СХУ характерно искаженное восприятие естественных телесных ощущений как болезненных симптомов. Для них также типична повышенная чувствительность к физическим нагрузкам (низкий порог изменения сердцебиения, АД и др.). Похожий паттерн нарушения восприятия может наблюдаться в отношении обусловленных стрессами телесных ощущений. Считают, что нарушения перцепции, вне зависимости от этиологии СХУ, являются основой появления и сохранения симптомов и их болезненной интерпретации.

• У части больных ведущим механизмом поддержания ключевых симптомов СХУ может быть нарушение ортостатической толерантности (Streeten D.H., Anderson G.H., 1992). Постуральную тахикардию, ассоциированную с ортостатической интолерантностью, достаточно часто наблюдают у индивидуумов с СХУ. Симптомы, характерные для постуральной тахикардии (головокружение, ощущение сердцебиения, пульсации, нарушение толерантности к физическим и умственным нагрузкам, липоти-мию, боли в груди, гастроинтестинальные симптомы, тревожные расстройства и др.), также отмечают у многих пациентов с СХУ. В настоящее время патогенетической связи ортостатиче-ской интолерантности с СХУ придается большое значение, что повлекло включение ортостати-ческой интолерантности в новые диагностические критерии СХУ. Однако отсутствие единого паттерна редукции ортостатической толерантности предполагает возможность участия различных этиологических факторов в генезе ортостатической интолерантности, ассоциированной с СХУ. В частности, патогенез синдрома постуральной тахикардии остается невыясненным, предполагают роль дисфункции бароре-цепторов, повышенную чувствительность α- и β-адренорецепторов, патологические изменения в венозной системе, нарушения обмена норадре-налина и др. Гетерогенную группу инфекционных агентов продолжают рассматривать в качестве фактора, способствующего манифестации вегетативной парциальной нейропатии, которая клинически проявляется постуральной ортоста-тической тахикардией и СХУ. В целом у части пациентов СХУ патогенетически действительно может быть обусловлен вегетативной дисфункцией, манифестирующей ортостатической инто-лерантностью.

10.3. ТЕРМИНОЛОГИЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

СХУ неоднократно описывали под различными названиями; поиски термина, наиболее полно отражающего суть заболевания, продолжаются и в настоящее время. В литературе чаще всего употребляли следующие термины: «доброкачественный миалгический энцефаломиелит» (1956), «миалгическая энцефалопатия», «хронический мононуклеоз» [хроническая инфекция вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ)] (1985), «синдром хронической усталости» (1988), «поствирусный синдром усталости». В МКБ-9 (1975) СХУ не упоминался, но был термин «доброкачественный миалгический энцефаломиелит» (323.9). В МКБ-10 (1992) введена новая категория - поствирусный синдром усталости (G93).

Впервые термин и дефиниция СХУ были представлены учеными США в 1988 г., предположившими вирусную этиологию синдрома. В качестве основного возбудителя рассматривали ВЭБ. В 1994 г. была проведена ревизия дефиниции СХУ и в обновленном варианте она приобрела статус международной. Международные критерии 1994 г. используются до настоящего времени (табл. 10.1).

Состояния, исключающие диагноз СХУ, следующие:

• Наличие каких-либо текущих соматических заболеваний, которые могут объяснить перси-стирование хронической усталости, таких как тяжелая анемия, гипотиреоз, синдром сонных апноэ, нарколепсия, онкологические заболевания, хронический гепатит В или С, неконтролируемый СД, сердечная недостаточность и другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, хроническая почечная недостаточность, воспалительные и дизиммунные заболевания, болезни нервной системы, тяжелое ожирение и др., а также прием лекарственных средств, побочные эффекты которых включают чувство общей слабости.
• Психические заболевания (в том числе в анамнезе).

◊ Большая депрессия с психотическими или меланхолическими симптомами.

◊ Биполярное аффективное расстройство.

◊ Психотические состояния (шизофрения).

◊ Деменция.

◊ Нервная анорексия или булимия.

• Злоупотребление наркотиками или алкоголем в течение 2 лет до появления усталости и в течение некоторого времени после.

• Тяжелое ожирение (индекс массы тела ≥45 кг/м^2). В новой дефиниции также указаны заболевания и

состояния, не исключающие диагноз СХУ:

• Болезненные состояния, диагностика которых осуществляется на основании только клинических критериев и которые не могут быть подтверждены лабораторными тестами.

◊ Фибромиалгия.

◊ Тревожные расстройства.

◊ Соматоформные расстройства.

◊ Немеланхолическая депрессия.

◊ Неврастения.

• Заболевания, ассоциированные с хронической усталостью, успешное лечение которых привело к улучшению всех симптомов (адекватность терапии должна быть верифицирована). Например, успешность заместительной терапии гипотиреоза должна быть верифицирована нормальным уровнем тиреоидных гормонов, адекватность лечения бронхиальной астмы - оценкой дыхательной функции и т.д.

• Заболевания, ассоциированные с хронической усталостью и вызванные специфическим возбудителем, такие как болезнь Лайма, сифилис, в случае если их адекватное лечение было проведено до возникновения симптомов хронической усталости.

• Изолированные и необъяснимые параклинические отклонения (изменения лабораторных показателей, нейровизуализационные находки), которых недостаточно для строгого подтверждения или исключения какого-либо заболевания. Например, эти находки могут включать повышение титров антинуклеарных антител при отсутствии дополнительных лабораторных или клинических доказательств, позволяющих достоверно диагностировать заболевание соединительной ткани.

Факты, полученные при изучении проблемы СХУ на протяжении последних двух десятилетий, привели к неоднократным попыткам обновления диагностических критериев. Наиболее значительной ревизии международные критерии СХУ подверглись в 2015 г., когда Комитетом по изучению СХУ Института медицины Академии наук США было предложено адаптировать название «Интолерантность к нагрузке» («Systemic Exertion Intolerance Disease») вместо СХУ, поскольку последнее обозначение болезни лучше отражает значимость последствий заболевания для пациентов. Предложенные к обсуждению комитетом новые критерии фокусируются на трех основных симптомах заболевания (табл. 10.2).

Однако эксперты подчеркивают, что необходимо начинать лечение, даже если симптомы длятся менее 6 мес. Наличие других неспецифических симптомов, включая диагностические критерии 1994 г. (боль в горле, болезненность шейных лимфоузлов и др.), не исключает диагноз, а рассматривается как дополнительный аргумент в

диагностике СХУ. В то же время эксперты обращают внимание клиницистов на то, что в силу своей неспецифичности эти симптомы не могут

Таблица 10.1. Международные диагностические критерии синдрома хронической усталости (Fukuda, 1994)

1. Персистирование необъяснимой усталости, не облегчаемой отдыхом и в значительной степени ограничивающей повседневную активность в течение не менее 6 мес. 2. Наличие 4 или более из 8 следующих симптомов:	
• Нарушение памяти или концентрации внимания.	• Болезненность суставов (без покраснения или опухания).
• Фарингит.	• Вновь возникшая ГБ или изменение ее характеристик.
• Болезненность при пальпации шейных или подмышечных лимфатических узлов.	• Сон, не приносящий чувства восстановления (свежести, бодрости).
• Болезненность или скованность мышц.	• Усугубление усталости вплоть до изнеможения после физического или умственного усилия, продолжающееся более 24 ч

Таблица 10.2. Диагностические критерии СХУ/интолерантности к нагрузке (2015)

Для диагностики СХУ/интолерантности к нагрузке требуется наличие у пациента трех ядерных симптомов:
1) значимое снижение или нарушение уровня активности, включая профессиональную, образовательную, социальную, личностную составляющие, длящееся более 6 мес, сопровождающееся выраженной усталостью, которая не является результатом чрезмерной нагрузки и существенно не облегчается после отдыха. Нарушение повседневной активности и чувство усталости являются непривычными для пациента симптомами, которые имеют отчетливое начало (не являются чертой характера);
2) наличие недомогания (ухудшение симптомов) после какого-либо (физического, умственного или эмоционального) напряжения*;
3) сон, не приносящий чувства восстановления (свежести, бодрости)*.
И наличие как минимум одного из следующих состояний:
1) КН (обычная мыслительная деятельность требует дополнительных усилий)*;
2) ортостатическая интолерантность*.

* Необходимо оценить выраженность симптома. Диагноз устанавливается, если симптомы беспокоят пациента как минимум в течение половины дня и их выраженность достигает средней или тяжелой степени.

служить диагностическими критериями. Поскольку концепция СХУ/интолерантности к нагрузке продолжает развиваться, обновление диагностических критериев предполагается проводить каждые 5 лет.

Наряду с СХУ выделяют вторичные формы этого синдрома при ряде неврологических заболеваний. Хроническую утомляемость наблюдают при рассеянном склерозе, БП, заболеваниях мотонейрона, хронической ишемии мозга, инсультах, постполиомиелитическом синдроме и др. В основе вторичных форм хронической утомляемости лежит непосредственное поражение ЦНС и воздействие других факторов, косвенно связанных с основным заболеванием, например депрессией, возникшей как реакция на неврологическое заболевание.

10.4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Субъективно больные могут по-разному формулировать основную жалобу («я чувствую себя совершенно измочаленным», «у меня постоянно не хватает энергии», «я полностью истощен», «я обессилел», «обычные нагрузки доводят меня до изнурения» и т.д.). При активном расспросе важно дифференцировать собственно повышенную усталость от мышечной слабости или чувства уныния.

Большинство пациентов оценивают свое премор-бидное физическое состояние как превосходное или хорошее. Чувство чрезвычайной усталости появляется внезапно и обычно сочетается с гриппоподобны-ми симптомами. Заболеванию могут предшествовать респираторные инфекции, например бронхит или вакцинация. Реже заболевание имеет постепенное начало, а иногда начинается исподволь в течение многих месяцев. После начала заболевания пациенты замечают, что физические или умственные усилия приводят к усугублению чувства усталости. Многие пациенты считают, что даже минимальное физическое усилие приводит к значительной утомляемости и усилению других симптомов. Длительный отдых или отказ от физической активности могут уменьшать выраженность многих симптомов заболевания.

Часто наблюдаемый болевой синдром характеризуется диффузностью, неопределенностью, тенденцией к миграции болевых ощущений. Помимо боли в мышцах и суставах пациенты жалуются на головную боль, боль в горле, болезненность лимфатических узлов, боли в животе (часто связаны с коморбидным состоянием - синдромом раздраженной кишки). Боль в грудной клетке также типична для этой категории пациентов, некоторые из них жалуются на болезненную тахикардию. Отдельные пациенты жалуются на боли в необычных местах [глаза, кости, кожные покровы (боль при малейшем прикосновении к коже), промежность и половые органы]. В дополнение к болевым симптомам пациенты с СХУ часто отмечают множество других нарушений (табл. 10.3), частота которых широко варьирует. Наиболее часто пациенты с СХУ отмечают снижение аппетита вплоть до анорексии или его повышение, колебания массы тела, тошноту, потливость, головокружение, плохую переносимость алкоголя и лекарственных препаратов, воздействующих на ЦНС.

Таблица 10.3. Дополнительные симптомы, выявляемые у пациентов с синдромом хронической усталости

- Синдром раздраженной кишки (боли в животе, тошнота, диарея или вздутие живота).
- Озноб и потливость по ночам.
- Ощущение тумана, пустоты в голове.
- Боль в груди.
- Затрудненное дыхание.
- Хронический кашель.
- Зрительные нарушения (нечеткость зрения, непереносимость яркого света, боль в глазах, сухость глаз).
- Аллергия на пищевые продукты, повышенная чувствительность к алкоголю, запахам, химическим веществам, лекарственным средствам, шуму.
- Трудности поддержания вертикального положения (ортостатическая нестабильность, нерегулярное сердцебиение, головокружение, неустойчивость, обмороки).
- Психологические проблемы (депрессия, раздражительность, колебание настроения, тревога, панические атаки).
- Боли в нижней половине лица.
- Увеличение или уменьшение массы тела

У части больных при активном расспросе удается выявить связь таких неопределенных симптомов, как головокружение, ощущение «пустоты в голове», затуманивание зрения, общая слабость, дискомфорт в груди, дрожь, короткое отрывистое дыхание, ГБ с периодами ортостатического стресса. В ответ на быстрый переход из положения лежа или сидя в положение стоя, при физическом усилии или приеме пищи у некоторых больных возникают отчетливые ортостатические гипотензивные симптомы («ощущение пустоты» в голове, головокружение, предобморочное состояние) в сочетании с привычными симптомами: общая слабость, ощущение усталости, умственная заторможенность, затуманивание зрения, ГБ, боль в шее, боль в грудной клетке. У этой категории больных могут наблюдаться и другие симптомы вегетативной дисфункции (потливость, бледность, вялые зрачковые реакции, запоры, учащенное мочеиспускание).

Изменения со стороны иммунной системы включают болезненность лимфатических узлов, повторные эпизоды боли в горле, рекуррентные гриппоподобные симптомы, общее недомогание, избыточную чувствительность к пищевым продуктам и/или медикаментам, которые ранее переносились нормально.

Приблизительно 85% пациентов жалуются на нарушение концентрации внимания, ослабление памяти, однако рутинное нейропсихологическое обследование нарушений мнестической функции обычно не выявляет. Впрочем при углубленном

исследовании часто обнаруживают незначительные, но несомненные нарушения памяти и усвояемости информации. В целом пациенты с СХУ обладают нормальными когнитивными и интеллектуальными возможностями.

Нарушения сна представлены трудностями засыпания, прерывистым ночным сном, дневной сонливостью, в то же время результаты полисомнографии весьма вариабельны. Чаще всего описывают альфа-интрузию (навязывание) во время медленного сна и уменьшение продолжительности IV стадии сна. Впрочем, эти находки нестойки и не обладают диагностической ценностью, кроме того, нарушения сна не коррелируют с тяжестью заболевания. В целом клинически следует отличать утомляемость от сонливости и учитывать, что сонливость может как сопровождать СХУ, так и быть симптомом других заболеваний, исключающих диагноз хронической усталости (например, синдрома сонных апноэ). Имеющаяся диссоциация между массивностью жалоб пациентов на нарушения сна и минимальными объективными полисомнографическими находками, отличающими сон пациентов с СХУ от здоровых лиц, длительное время рассматривалась с позиции психогенной обусловленности жалоб. Но исследования микроструктуры сна пациентов с СХУ демонстрируют более убедительные отличия от паттерна сна здоровых лиц. Сон пациентов с СХУ характеризуется высокой представленностью периодов микроэроузал, которые не фиксируются обычной полисомнографией. Оказалось, что степень нестабильности микроструктуры сна высоко коррелирует с субъективной низкой оценкой качества сна. Предполагают, что едва уловимые нарушения микроструктуры сна связаны с редукцией ночной парасимпатической активности, их отражением является снижение вариабельности сердечных сокращений в период сна у больных с СХУ.
Почти у всех пациентов с СХУ развивается социальная дезадаптация. Приблизительно треть пациентов не могут работать и еще треть предпочитают частичную профессиональную занятость. Средняя продолжительность заболевания составляет 5-7 лет, однако симптомы могут персистировать более 20 лет. Часто заболевание протекает волнообразно, периоды обострения (ухудшения) чередуются с периодами относительно хорошего самочувствия. У большинства пациентов наблюдают частичные или полные ремиссии, но заболевание часто рецидивирует.

Чувство чрезмерной усталости, так же как и собственно СХУ, коморбидно многим функциональным заболеваниям, таким как фибромиалгия, синдром раздраженной кишки, посттравматическое стрес-сорное расстройство, дисфункция нижнечелюстного сустава, хронические тазовые боли и др.

10.5. ДИАГНОСТИКА

Каких-либо специфических параклинических тестов для подтверждения клинического диагноза СХУ не существует. В то же время в обязательном порядке проводят обследование для исключения заболеваний, одним из проявлений которых может быть хроническая усталость. Клиническая оценка пациентов с ведущей жалобой на хроническую усталость включает следующие мероприятия:

• детализацию истории болезни, включая используемые пациентом лекарственные средства, которые могут быть причиной утомляемости;

• исчерпывающее обследование соматического и неврологического статуса пациента. Поверхностная пальпация соматической мускулатуры у 70% пациентов с СХУ при мягком надавливании выявляет болезненные точки, локализующиеся в различных мышцах, часто их расположение соответствует таковому при фибромиалгии;

• скрининговое исследование когнитивного и психического статуса;

• проведение совокупности скрининговых лабораторных тестов (табл. 10.4).

Таблица 10.4. Рекомендуемые лабораторные скрининговые тесты для исключения вторичной природы синдрома хронической усталости

• Общий анализ крови (включая лейкоцитарную формулу и определение СОЭ). • Биохимический анализ крови [кальций и другие электролиты, глюкоза, общий белок, альбумин, глобулин, креатинин, аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза, креатининфосфокиназа (КФК), азот, мочевина]. • С-реактивный белок, ревматоидный фактор. • Гормоны щитовидной железы. • Общий анализ мочи (белок, глюкоза, клеточный состав)

Специфические тесты, подтверждающие инфекционные заболевания (болезнь Лайма, вирусные гепатиты, ВИЧ, мононуклеоз, токсоплазмоз, цито-мегаловирусная инфекция), а также серологическую панель тестов на вирусы Эпштейна-Барр, энтеровиру-сы, ретровирусы, вирусы герпеса 6-го типа и *Candida albicans* проводят только при наличии в анамнезе указаний на инфекционное заболевание. Напротив, МРТ головного мозга, исследование кардиоваскулярной системы относят к рутинным методам при подозрении на СХУ. Для исключения сонных апноэ следует провести полисомнографию.

Лабораторная диагностика ортостатической инто-лерантности включает исследование гемодинамиче-ских показателей в условиях гравитационного стресса (вертикальная позиция на поворотном столе). Поскольку многие лекарственные препараты могут

повлиять на результаты исследования, желательно провести отмену всех препаратов, в частности антидепрессантов, как минимум за месяц перед тестированием. У пациентов с СХУ могут быть обнаружены различные типы нарушения ортостатической толерантности. Но чаще всего диагностируется постуральная ортостатическая тахикардия.

Кроме того, целесообразно использовать специальные опросники, помогающие оценить тяжесть заболевания и мониторировать его течение. Чаще всего применяют следующие: многомерный опросник на утомляемость (Multidimensional Fatigue Inventory - MFI) оценивает общую усталость, физическую утомляемость, умственную утомляемость, редукцию мотиваций и активности; опросник качества жизни SF-36 (Medical outcomes survey short form-36) для оценки нарушений функциональной активности; список симптомов CDC (CDC Symptom Inventory) для выявления и оценки продолжительности и тяжести сопутствующего утомляемости симптомокомплекса (в минимизированном виде представляет собой суммарную оценку тяжести 8 симптомов - критериев СХУ).

10.6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

СХУ - диагноз исключения, то есть для его постановки необходима тщательная дифференциальная диагностика для исключения многих тяжелых и даже угрожающих жизни заболеваний (хронические заболевания сердца, анемия, патология щитовидной железы, опухоли, хронические инфекции, эндокринные заболевания, болезни соединительной ткани, воспалительные заболевания кишечника, психические расстройства и др.).

Кроме того, следует помнить, что чувство усталости может быть побочным эффектом некоторых лекарственных препаратов (миорелаксанты, анальгетики, β-адреноблокаторы, бензодиазепины, антигистамин-ные и противовоспалительные средства, интерферо-ны β).

10.7. ЛЕЧЕНИЕ

Поскольку точная этиология и патогенез СХУ до настоящего времени неизвестны, обоснованных терапевтических рекомендаций не существует. Проведены контролируемые исследования эффективности некоторых лекарственных препаратов, пищевых добавок, поведенческой терапии, физического тренинга и др. В большинстве случаев результаты оказались негативными или малоубедительными. Наиболее обнадеживающие результаты были получены в отношении комплексного немедикаментозного лечения. Рейтингом доказательности уровня А среди всех методов лечения СХУ обладают только поведенческая терапия и

ступенчатая физическая нагрузка или их совместное применение. Адекватное использование этих методов позволяет улучшить профессиональную и социальную активность этой категории больных.

10.7.1. Лекарственная терапия

Существуют единичные исследования, свидетельствующие о некотором положительном эффекте внутривенного Ig (по сравнению с плацебо), однако эффективность этого метода терапии пока нельзя считать доказанной. Большинство других препаратов (глюкокортикоиды, интерфероны, противовирусные средства и др.) оказались неэффективны в отношении как собственно чувства утомляемости, так и других симптомов СХУ.
В клинической практике широко применяют антидепрессанты, позволяющие успешно купировать некоторые симптомы СХУ (улучшают сон и уменьшают боли, позитивно влияют на коморбидные состояния). В некоторых открытых исследованиях установлен положительный эффект обратимых ингибиторов МАО, особенно у больных с клинически значимыми вегетативными симптомами. Впрочем, следует учитывать, что большинство пациентов с СХУ плохо переносят лекарственные препараты, действующие на ЦНС, поэтому терапию следует начинать с низких доз. Предпочтение должно отдаваться антидепрессантам с благоприятным спектром переносимости.

Лечение, направленное на улучшение ортостатиче-ских ресурсов пациентов, может улучшить основные симптомы заболевания. Проведение данного специфического лечения целесообразно только после лабораторной верификации диагноза ортостатической интолерантности.

Существуют данные, что у некоторых пациентов получен положительный эффект при назначении амфетамина и его аналогов.

Кроме того, применяют парацетамол или другие НПВС, которые особенно показаны пациентам с мышечно-скелетными нарушениями (болезненность или скованность мышц).

При нарушениях сна в первую очередь необходимо обсудить с пациентом вопросы гигиены сна. Только в случае неэффективности гигиенических методов может потребоваться назначение снотворных, однако рутинно эти препараты не используются. Как правило, следует начинать с антигистаминных препаратов (доксиламин), препаратов на основе мелатонина и только в случае отсутствия эффекта назначать рецептурные снотворные в минимальных дозах.

Некоторые пациенты используют альтернативное лечение - витамины в больших дозах, фитотерапию, специальные диеты и др. Эффективность этих мероприятий не доказана. Обычно мультивитамины рекомендуются лицам, имеющим несбалансированную диету.

10.7.2. Немедикаментозное лечение

Широко применяют когнитивную поведенческую терапию, предназначенную для устранения патологической перцепции и извращенной интерпретации телесных ощущений (т.е. факторов, играющих значительную роль в поддержании симптомов СХУ). Персонализированная когнитивная поведенческая терапия также может быть полезна для обучения больного более эффективным копинг-стратегиям, что в свою очередь, может привести к повышению адаптивных возможностей. В контролируемых исследованиях установлено, что положительный эффект отмечают 70% пациентов. Полезным может быть сочетание программы ступенчатых физических упражнений с когнитивной поведенческой терапией. Ступенчатую физическую нагрузку увеличивают каждые 4 нед на протяжении 6-12 мес до достижения целевого уровня нагрузки: 30 мин аэробных упражнений средней степени тяжести 5 раз в неделю. Наиболее приемлемой физической активностью для этой категории больных является ходьба. На первых занятиях физическая активность продолжается несколько минут и не должна вызывать чувство усталости. Если физическая активность приводит к усталости, она должна быть облегчена.

Техника глубокого дыхания, техники мышечной релаксации, массаж, кинезиотерапия, йога рассматриваются как дополнительные воздействия (главным образом для устранения коморбидной тревожности).

10.8. ПРОГНОЗ

При длительном наблюдении за пациентами с СХУ установлено, что улучшение наступает приблизительно в 17-64% случаев, ухудшение - в 10-20%. Вероятность полного излечения не превышает 10%. Возвращаются к прежним профессиональным занятиям в полном объеме 8-30% заболевших. Наиболее благоприятный прогноз у пациентов с острым началом СХУ, обычно после инфекционного заболевания. У большинства таких пациентов симптоматика регрессирует полностью или частично в течение двух лет. Пациенты с градуированным началом СХУ имеют более неблагоприятный прогноз, течение заболевания у них характеризуется периодами ремиссий и экзацер-баций. Пожилой возраст, большая длительность заболевания, выраженная утомляемость, коморбидные психические заболевания - факторы риска неблагоприятного прогноза. Напротив, у детей и подростков чаще наблюдают полное выздоровление.

Список литературы

1. «Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness». A report of the Institute of Medicine (IOM) Committee on Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome On February 10, 2015. **www.iom.edu/MECFS**

2. Buchwald D., Herrell R., Ashton S. et al. A twin study of chronic fatigue // Psychosom. Med. 2001. Vol. 63. P. 936-943.

3. Fukuda K., Straus S.E., Hickie I. et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study // Ann. Intern. Med. 1994. Vol. 121. P. 953-959.

4. Holmes G.P., Kaplan J.E., Gantz N.M. et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition // Ann. Intern. Med. 1988. Vol. 108. P. 387-389.

5. Lloyd A., Hickie I., Wakefield D. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome // Am. J. Med. 1990. Vol. 89. P. 561-568.

6. Rowe P.C., Bou-Holaigah I., Kan J.S., Calkins H. Is neurally mediated hypotension an unrecognized cause of chronic fatigue? // Lancet. 1995. Vol. 345. P. 623-624.

7. Smets E.M., Garssen B.J., Bonke B., DeHaes J.C. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue // J. Psychosom. Res. 1995. Vol. 39. P. 315-325.

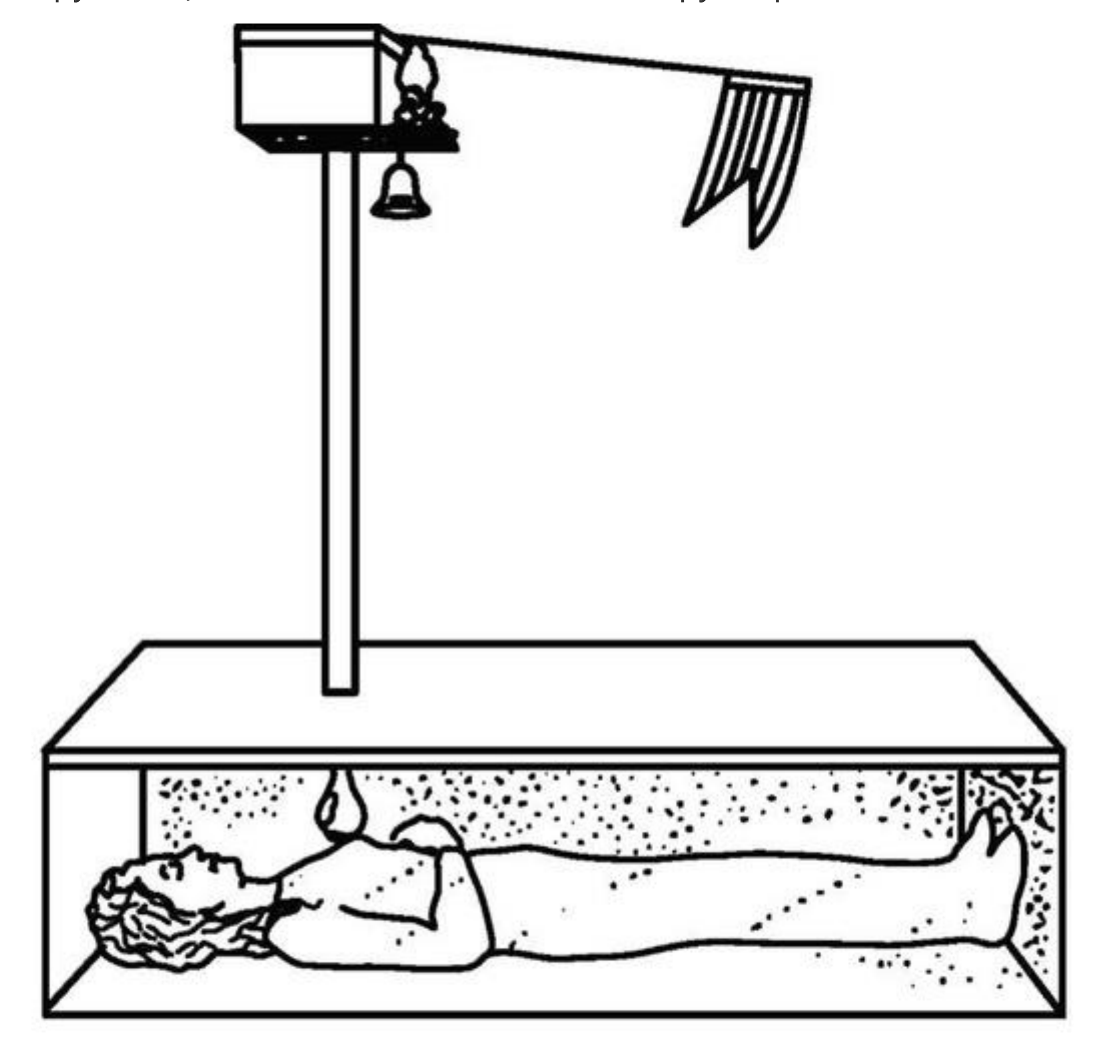
8. Wagner D., Nisenbaum R., Heim C. et al. Psychometric properties of a symptom-based questionnaire for the assessment of chronic fatigue syndrome // BMC Hlth Quality Life Outcomes. 2005. Vol. 3. P. 8.

9. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection // Med. Care. 1992. Vol. 30. P. 473-483.

Глава 11. Смерть мозга

11.1. ВВЕДЕНИЕ

Во все времена не было для человечества более волнующей и загадочной проблемы, чем жизнь, смерть и переходные стадии между этими взаимосвязанными и взаимоисключающими понятиями. Огромный интерес вызывали и вызывают состояния, пограничные между бытием и небытием: летаргия, некоторые поразительные комоподобные стадии самовнушения индийских йогов и т.п. Однако сначала эти явления больше привлекали внимание философов и литераторов, а не медиков. Врачам казалось очевидным, что через несколько минут после остановки сердца и дыхания жизнь прекращается, наступает смерть. Еще в VII в. Демокрит писал, что в действительности для врачей не существует вполне убедительных признаков смерти. В. Монтгомери в 1896 г. утверждал, что случаи ошибочного захоронения составляют не менее 2% в период эпидемий и массовых сражений. А известная новелла Эдгара По «Заживо погребенный» так впечатлила современников, что некто Karnice в 1897 г. запатентовал в Берлине остроумное приспособление для сигнализации окружающим о возможном оживлении трупа (рис. 11.1).



Источник KingMed

Рис. 11.1. Запатентованное приспособление на случай ошибочного захоронения

С 1927 г., после создания Paul Drinker «железных легких», положивших начало реанимационным пособиям, наступила эра активного поддержания угасающих жизненных функций. Небывалый прогресс в этой отрасли медицины связан с огромными успехами медицинской техники. Применение принудительного синхронизированного дыхания, дефибрилляции, искусственных водителей ритма, кардиопульсации, искусственного кровообращения, управляемой гипотермии, гемодиализа, гемосорбции и других методов предоставило, казалось, неограниченные возможности для восстановления и длительного искусственного поддержания основных отправлений человеческого организма.

В 1959 г. впервые в мире французский исследователь Mollaret описал 8 больных, находившихся в реанимационном отделении на ИВЛ, у которых полностью отсутствовали все стволовые рефлексы, ответы на болевые раздражители и реакции зрачков на свет. У всех больных остановка сердца произошла в течение 7 ч с момента фиксации описанного состояния, а при аутопсии были выявлены выраженные некротические изменения вещества мозга вплоть до образования детрита. Автор назвал это состояние запредельной комой.

В 1968 г. были опубликованы Гарвардские критерии смерти человека на основании смерти мозга. В них постулирована возможность диагностировать смерть, основываясь на прекращении функций головного мозга, и впервые применен термин «смерть мозга».

В последние десятилетия на долю специалиста по восстановлению нарушенных функций у больных с ургентными внутричерепными поражениями (тяжелая ЧМТ, разрыв обширной внутримозговой аневризмы и т.д.) все чаще выпадает очень серьезная моральная и юридическая ответственность - участвовать в санкционировании прекращения реанимационных мероприятий и взятия органов умершего для пересадки. Значительные успехи трансплантологии в искусственном приживлении не только почки, но и сердца, печени и других органов делают чрезвычайно актуальной проблему создания донорского банка. Тяжелейшие больные неврологического и нейрохирургического профиля - относительно молодые и соматически здоровые люди, по мнению большинства исследователей, - оптимальные кандидаты в доноры.

Результаты современных исследований свидетельствуют о том, что патогенез умирания и смерти головного мозга чрезвычайно сложен и включает обратимые и необратимые стадии. До последнего времени клиническими признаками смерти мозга считали отсутствие реакции на любую сенсорную стимуляцию, отсутствие спонтанного дыхания и каких-либо спонтанных моторных феноменов, возникновение двустороннего мидриаза с отсутствием реакции зрачков на свет, быстрое падение АД

при прекращении искусственного кровообращения. Однако часть исследователей считают, что ни один из этих клинических критериев нельзя считать патогномоничным отражением смерти мозга. С одной стороны, спинальные рефлексы могут присутствовать еще некоторое время после документированной смерти головного мозга, с другой - все признаки, считавшиеся несомненными симптомами смерти мозга, в действительности нельзя считать таковыми: они не всегда отражают биологическую смерть человека.

Таким образом, смерть человека с позиции врача - не остановка сердца (его можно вновь и вновь запускать и поддерживать, спасая жизнь больного), не прекращение дыхания (быстрый перевод больного на принудительную вентиляцию восстанавливает газообмен), а остановка кровообращения мозга. Подавляющее большинство исследователей во всем мире полагают, если смерть человека как личности, а не как организма, неразрывно ассоциируется с гибелью мозга, то смерть мозга практически равнозначна прекращению и невозобновлению перфузии мозга.

11.2. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СМЕРТИ МОЗГА

Тяжелые механические повреждения головного мозга чаще всего возникают в результате травмы, вызванной резким ускорением с противоположно направленным вектором. Такие травмы чаще всего происходят при автомобильных авариях, падениях с большой высоты и т.д. ЧМТ в этих случаях обусловлена резким противофазным движением мозга в полости черепа, при котором происходит непосредственное разрушение участков мозга. Критические нетравматические поражения мозга чаще возникают в результате кровоизлияния либо в вещество мозга, либо под мозговые оболочки. Такие тяжелые формы кровоизлияний, как паренхиматозное или субарахноидальное, сопровождающиеся излитием большого количества крови в полость черепа, запускают сходные с ЧМТ механизмы повреждений мозга. К фатальному поражению мозга ведет также аноксия, возникающая в результате временного прекращения сердечной деятельности.

Показано, что если кровь полностью прекращает поступать в полость черепа в течение 30 мин, это вызывает необратимое поражение нейронов, восстановить которые становится невозможно. Такая ситуация возникает в 2 случаях: при резком повышении ВЧД до уровня систолического АД, при остановке сердечной деятельности и проведении неадекватного непрямого массажа сердца в течение указанного периода времени.

Чтобы полностью понимать механизм развития смерти мозга в результате вторичного поражения в случае преходящей аноксии, необходимо более подробно остановиться на процессе формирования и поддержания ВЧД и механизмах, ведущих к фатальному повреждению тканей мозга в результате его набухания и отека.

Существует несколько физиологических систем, участвующих в поддержании равновесия объема внутричерепного содержимого. В настоящее время считают, что объем полости черепа - функция следующих величин:

$$V_{\text{общ.}} = V_{\text{крови}} + V_{\text{лкв}} + V_{\text{мозга}} + V_{\text{воды}} + V_{x},$$

где $V_{\text{общ.}}$ — объем содержимого черепа в настоящее время; $V_{\text{крови}}$ — объем крови, находящейся во внутримозговых сосудах и венозных синусах; $V_{\text{лкв}}$ — объем ликвора; $V_{\text{мозга}}$ — объем ткани мозга; $V_{\text{воды}}$ — объем свободной и связанной воды; V_{x} — патологический дополнительный объем (опухоль, гематома и т.д.), в норме отсутствующий в полости черепа.

В нормальном состоянии все эти компоненты, образующие объем содержимого черепа, находятся в постоянном динамическом равновесии и создают ВЧД,

составляющее 8-10 мм рт.ст. Любое увеличение одного из параметров в правой половине формулы ведет к неизбежному уменьшению других. Наиболее быстро из нормальных составляющих свой объем меняют Vводы и Vлкв , в меньшей степени - Vкрови.

Остановимся подробнее на основных механизмах, ведущих к повышению этих показателей.

Ликвор образуют сосудистые (хориоидные) сплетения со скоростью 0,3-0,4 мл/мин, полностью замена всего объема ликвора происходит за 8 ч, то есть 3 раза в сут. Образование ликвора практически не зависит от величины ВЧД и уменьшается при снижении кровотока по сосудистым сплетениям. В то же время абсорбция ликвора напрямую связана с ВЧД: при его повышении увеличивается, а при снижении уменьшается. Установлено, что зависимость между системой образования/абсорбции ликвора и ВЧД имеет нелинейный характер. Таким образом, постепенно нарастающие изменения объема и давления ликвора могут не проявляться клинически, а после достижения индивидуально определенной критической величины происходят клиническая декомпенсация и резкий рост ВЧД. Описан также механизм развития дислокационного синдрома, возникающего в результате абсорбции большого объема ликвора при повышении ВЧД. В то время как большое количество ликвора абсорбировалось на фоне затруднения венозного оттока, может замедляться эвакуация жидкости из полости черепа, что ведет к развитию дислокации. При этом доклинические проявления нарастающей внутричерепной гипертензии можно успешно определять с помощью ЭхоЭС.
В 1981 г. было проведено экспериментальное исследование в лаборатории НИИ ТиИО на собаках с моделированием асистолии (остановка сердца на 5-10 мин с последующим возобновлением сердечных сокращений) и нарастающего отека мозга (создание искусственной прогредиентной внутричерепной гипертен-зии) при непрерывном измерении артериального, венозного, ликворного давления, мониторинге эхо-пульсации, ультразвуковой (УЗДГ) и транскраниальной допплерографии (ТКДГ) магистральных сосудов головы и артерий основания мозга. Результаты эксперимента убедительно продемонстрировали взаимозависимость между величиной внутричерепного давления, характером и амплитудой пульсации М-эхо, а также показателями экстра- и интрацеребральной артериальной и венозной циркуляции. При умеренном повышении давления ликвора III желудочек, в норме представляющий собой небольшую щелевид-ную полость с практически параллельными стенками, становится умеренно растянутым. Это отражается на эхопульсограмме в виде увеличения пульсации до 50-70%. При значительном повышении ВЧД часто регистрируют необычный характер эхопульсации, не синхронный с ритмом сердечных сокращений (как в норме), а в 3-4 раза большей частоты, «порхающего» (ундулирующего) характера. Могут отмечаться также

появление медленных волн, частотой 0,3-0,4 Гц. При выраженном повышении ВЧД вены и венозные сплетения спадаются. Таким образом, при значительно затрудненном оттоке ликвора желудочки мозга чрезмерно расширяются, их стенки принимают округлую форму. Таким образом данный эксперимент подтвердил известное утверждение Л.М. Поповой о неравном положении общего реаниматолога и нейрореанима-тора. Если первый имеет дело с неповрежденным мозгом, то задача нейрореаниматора по искусственному поддержанию витальных функций значительно усложняется при наличии первичного церебрального поражения.

В развитии фатального повреждения мозга важную роль играют нарушение ГЭБ и цитотоксиче-ский отек мозга. Установлено, что межклеточное пространство в ткани мозга чрезвычайно мало, а напряжение внутриклеточной воды поддерживается за счет функционирования ГЭБ, причем разрушение любого компонента ведет к проникновению воды и различных веществ плазмы в ткани мозга, вызывая его отек. Компенсаторные механизмы, позволяющие извлекать воду из ткани мозга, также повреждаются при нарушении барьера. Резкие изменения кровотока, содержания кислорода или глюкозы оказывают повреждающее воздействие непосредственно и на нейроны, и на компоненты ГЭБ. При этом изменения происходят очень быстро. Бессознательное состояние развивается уже через 10 с, после того как полностью прекращается поступление крови в мозг. Таким образом, любое бессознательное состояние сопровождается повреждением ГЭБ, что ведет к выходу воды и компонентов плазмы во внеклеточное пространство, вызывая вазогенный отек. В свою очередь, наличие этих веществ в межклеточном пространстве ведет к метаболическому повреждению нейронов и развитию внутриклеточного цитотоксического отека. В сумме эти 2 компонента играют основную роль в повышении внутричерепного объема и ведут к повышению ВЧД.

Если суммировать все перечисленное, механизмы, ведущие к смерти мозга, можно представить следующим образом (рис. 11.2).

Установлено, что при прекращении мозгового кровотока и начале некротических изменений ткани мозга скорость необратимой гибели разных его участков различна. Так, наиболее чувствительны к недостатку поступления крови нейроны гиппокампа, грушевидные нейроны (клетки Пуркинье), нейроны зубчатого ядра мозжечка, большие нейроны новой коры и базальных ганглиев. В то же время клетки спинного мозга, малые нейроны коры большого мозга и основная часть таламуса значительно менее чувствительны к аноксии. Тем не менее, если кровь абсолютно не поступает в полость черепа в течение 30 мин, это ведет к полному и необратимому разрушению структурной целостности основных отделов ЦНС.
Итак, смерть мозга наступает, когда артериальная кровь прекращает поступать в полость черепа. Как только прекращается поступление питательных веществ к ткани мозга, начинаются процессы некроза и апоптоза. Наиболее быстро аутолиз

развивается в промежуточном мозге и мозжечке. По мере проведения ИВЛ у больного с прекратившимся мозговым кровотоком мозг постепенно некротизируется, появляются характерные изменения, напрямую зависящие от длительности респираторной поддержки. Такие трансформации впервые были выявлены и описаны у больных, более 12 ч находившихся на ИВЛ в запредельной коме. В связи с этим в большинстве англо- и русскоязычных публикаций такое состояние обозначают термином «респираторный мозг». По мнению некоторых исследователей, этот термин не совсем адекватно отражает связь некротических изменений именно с проведением ИВЛ, при этом основную роль отводят прекращению мозгового кровотока, однако этот термин получил мировое признание и широко применяется для определения некротических изменений мозга больных, состояние которых соответствует критериям смерти мозга более 12 ч.

В России большую исследовательскую работу по выявлению корреляции между степенью аутолиза мозга и длительностью проведения ИВЛ у больных, соответствующих критериям смерти мозга, провела Л.М. Попова. Длительность проведения ИВЛ до момента развития асистолии варьировала от 5 до 113 ч. Соответственно длительности пребывания в этом состоянии были выделены 3 стадии морфологических изменений мозга, характерных именно для респираторного мозга. Картину дополнял некроз 2 верхних сегментов спинного мозга (облигатный признак).

• В I стадии, соответствующей длительности запредельной комы 1-5 ч, классических морфологических признаков некроза головного мозга не отмечают. Однако уже в это время в цитоплазме выявляют характерные липиды и сине-зеленый мелкозернистый пигмент. В нижних оливах продолговатого мозга и зубчатых ядрах мозжечка отмечают некротические изменения. В гипофизе и его воронке развиваются нарушения кровообращения.
• Во II стадии (12-23 ч запредельной комы) во всех отделах головного и I-II сегментах спинного мозга выявляют признаки некроза, однако без выраженного распада и лишь с начальными признаками реактивных изменений в спинном мозге. Головной мозг становится более дряблым, появляются начальные признаки распада пери-вентрикулярных отделов и гипоталамической области. После выделения мозг распластывается на столе, рисунок строения полушарий мозга сохранен, при этом ишемическое изменение нейронов сочетается с жировой дистрофией, зернистым распадом, кариоцитолизом. В гипофизе и его воронке нарастают расстройства кровообращения с небольшими очагами некроза в адено-гипофизе.

• Для III стадии (запредельная кома 24-112 ч) характерны нарастающий распространенный аутолиз некротизированного вещества головного мозга и выраженные признаки демаркации некроза в спинном мозге и гипофизе. Мозг дряблый, плохо удерживает форму. Ущемленные участки - гипоталамическая область, крючки гиппокамповых извилин, миндалины мозжечка и перивентрикулярные

области, а также ствол мозга - в стадии распада. Большинство нейронов в стволе мозга отсутствует. На месте нижних олив располагаются множественные кровоизлияния из некротизированных сосудов, повторяющие их формы. Артерии и вены поверхности мозга расширены и заполнены гемолизирован-ными эритроцитами, что указывает на прекращение в них кровотока.

В обобщенном варианте можно выделить 5 патоло-гоанатомических признаков смерти мозга:

• некроз всех отделов головного мозга с гибелью всех элементов мозгового вещества;

• некроз I и II шейных сегментов спинного мозга;

• наличие зоны демаркации в передней доле гипофиза и на уровне III и IV шейных сегментов спинного мозга;
• остановка кровотока во всех сосудах мозга;

• признаки отека и повышения ВЧД.

Весьма характерны в субарахноидальном и субду-ральном пространствах спинного мозга микрочастицы некротизированной ткани мозжечка, разносимые с током ликвора до дистальных сегментов.

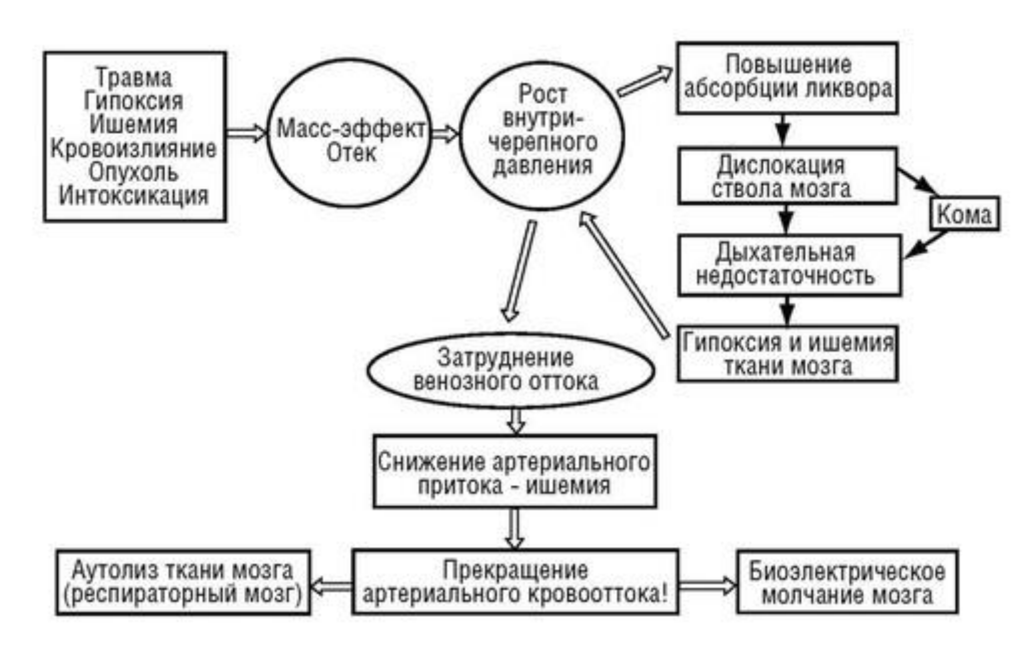


Рис. 11.2. Патофизиологические механизмы смерти мозга

11.3. КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СМЕРТИ МОЗГА

Диагностика смерти мозга на первый взгляд не представляет больших сложностей: необходимо показать, что головной мозг прекратил функционирование и его восстановление невозможно. Однако необычайная важность постановки такого диагноза обусловливает необходимость абсолютной точности в окончательном определении этого состояния, поэтому именно вопросам диагностики посвящено большинство исследований, касающихся смерти мозга. Условно можно выделить 2 типа диагностических критериев - клинические признаки и интерпретацию данных параклинических методов. Они тесно взаимосвязаны, их можно рассматривать только совместно. Клинические критерии общепризнанны и практически одинаковы во всем мире. Основу их изучения положили работы авторов, впервые описавших смерть мозга. В то время признаки называли неврологическими критериями смерти человека:

• стойкий двусторонний мидриаз;

• полное отсутствие реакции на любые раздражители (ареактивность);

• отсутствие спонтанного дыхания при отсоединении от аппарата ИВЛ на 5 мин;

• обязательное использование вазопрессоров для поддержания АД;

• отсутствие биоэлектрической активности мозга в течение нескольких часов.

Дальнейшие изыскания, которые позволили бы повысить точность диагностики, в основном были связаны с наблюдениями случаев патологических состояний, имитирующих смерть мозга, и направлены на их исключение. В 1995 г. в США вышли последние стандарты по диагностике смерти мозга. Они носят лишь рекомендательный характер, а действия врачей зависят от законов штата. В отличие от США в России критерии диагностики смерти мозга регулируются Законом РФ от 22.12.1992 № 4180-I «О трансплантации органов и (или) тканей человека», приказом министра здравоохранения РФ № 908н от 25.12.2014 «О порядке установления диагноза смерти мозга человека» (зарегистрировано в Минюсте России 12.05.2015 № 37230), приложением № 2 к нему «Протокол установления диагноза смерти мозга человека». Он жестко устанавливает последовательность действий врачей при диагностике смерти мозга. Клиническая часть Закона РФ «О трансплантации органов и (или) тканей человека», включая параметры проведения теста апноэтической оксигенации, полностью повторяет рекомендации Американской академии неврологии от 1995 г.

Таким образом, для установления диагноза смерти мозга в настоящее время необходимо наличие следующих клинических признаков.

• Причина развития этого состояния должна быть точно известна.

• Должны быть исключены интоксикации, в том числе лекарственные, первичная гипотермия, гиповолемический шок, метаболические эндо-

кринные комы, а также применение наркотизирующих средств и миорелаксантов.

• Во время клинического обследования больного ректальная температура должна быть стабильно выше 34 °С, систолическое АД не ниже 90 мм рт.ст. (при более низком давлении его необходимо повысить внутривенным введением вазопрессорных препаратов). При интоксикации, установленной в результате токсикологического исследования, диагноз смерти мозга до исчезновения ее признаков не рассматривают.

• Должен присутствовать следующий комплекс клинических признаков.

◊ Полное и устойчивое отсутствие сознания (кома).

• Атония всех мышц.

• Отсутствие реакции на сильные болевые раздражения в области тригеминальных точек и любых других рефлексов, замыкающихся выше шейного отдела спинного мозга.

• Отсутствие реакции зрачков на прямой яркий свет. При этом должно быть известно, что никакие препараты, расширяющие зрачки, не применялись. Глазные яблоки неподвижны.

• Отсутствие корнеальных рефлексов.

• Отсутствие окулоцефалических рефлексов. Эти рефлексы не исследуют при травматическом поражении шейного отдела позвоночника или подозрении на него.

• Отсутствие окуловестибулярных рефлексов. Для исследования этих рефлексов проводят двустороннюю калорическую пробу. До ее проведения необходимо убедиться в отсутствии перфорации барабанных перепонок.

• Отсутствие фарингеальных и трахеальных рефлексов, определяемых путем движения эндотрахеальной трубки в трахее и верхних дыхательных путях, а также при продвижении катетера в бронхах для аспирации секрета.
• Отсутствие самостоятельного дыхания.

На последнем пункте следует остановиться более подробно. Недопустимо регистрировать отсутствие дыхания простым отключением от аппарата ИВЛ, так как развивающаяся при этом гипоксия оказывает вредное влияние на организм, прежде всего на мозг и сердце, поэтому применяют тест апноэтической оксигина-ции. Его проводят после того, как получены результаты клинического обследования. Последовательность действий регламентируется приказом Минздрава России. Тест состоит из трех элементов.

• Для мониторирования газового состава крови (p_aO_2 и p_aCO_2) должна быть канюлирована одна из артерий конечности.

• Перед отсоединением вентилятора необходимо в течение 10-15 мин проводить ИВЛ в режиме, обеспечивающем нормокапнию (p_aCO_2=35-45 мм рт.ст.) и гипероксию (p_aO_2 >200 мм рт.ст.): FiO_2 - 1,0 (то есть 100% кислород), адекватно подобранная минутная вентиляция легких, оптимальное положительное давление в конце выдоха.

• После этого аппарат ИВЛ отключают, а в эндо-трахеальную или трахеостомическую трубку подают увлажненный 100% кислород со скоростью 6 л/мин. Этапы контроля газового состава крови следующие:

◊ до начала теста в условиях ИВЛ;

• через 10-15 мин после начала ИВЛ 100% кислородом;

• сразу после отключения от ИВЛ, далее через каждые 10 мин, пока p_aCO_2 не достигнет 60 мм рт.ст.

• Если при этих или более высоких значениях p_aCO_2 спонтанные дыхательные движения не восстанавливаются, тест апноэтиче-ской оксигенации свидетельствует о том, что дыхательный центр ствола головного мозга не функционирует. При появлении минимальных дыхательных движений ИВЛ немедленно возобновляют.

Отношение к проведению теста на апноэ остается неоднозначным. Как известно, тест апноэтической оксигенации проводят после того, как устанавливают факт утраты мозговых функций. Не зарегистрировано ни одного случая выживания или перехода в вегетативное состояние больного с установленной полной утратой мозговых функций, но появлявшимися дыхательными движениями во время теста апноэти-ческой оксигенации. Таким образом, исход состояния уже предопределен, и нет необходимости подвергать больного, находящегося в терминальном состоянии, тяжелой процедуре. Кроме того, известно, что тест апноэтической оксигенации может провоцировать развитие артериальной гипотензии и гипоксемии. В связи с этим возможно повреждение органов, пригодных для трансплантации. Наконец, существует мнение, что проведение теста апноэтической окси-генации может вызвать гибель потенциально жизнеспособных нейронов. По данным ряда авторов, осложнения теста развиваются более чем в 60% случаев (острая артериальная гипотензня - 12%, ацидоз - 68%, гипоксемия - 23% и др.). В то же время тест на апноэ - единственный клинический способ проверить функционирование продолговатого мозга, а при правильном соблюдении всех реанимационных мероприятий, предшествующих тесту, он вполне безопасен.
Таким образом, однозначное мнение о необходимости и безопасности теста апноэтической окси-генации не выработано врачебным сообществом до настоящего времени. Большинство исследователей склоняются к проведению теста апноэтической окси-генации после неврологического обследования, в конце периода наблюдения и проведения комплекса параклинических методик, подтверждающих диагноз «смерть мозга». В отличие от России в США и многих странах Западной Европы законодательно

установлено, что при развитии осложнений во время теста апноэтической оксигенации его можно заменить одним из диагностических тестов, подтверждающих диагноз «смерть мозга».

Сложности в установлении диагноза «смерть мозга» иногда могут быть связаны с неверной интерпретацией наличия и формы спинальных автоматизмов. Особенно драматично их воспринимает средний и младший медицинский персонал, работающий в отделениях интенсивной терапии. Показано, что наличие не только сухожильных рефлексов, но и сложных двигательных автоматизмов не исключает диагноза «смерть мозга». Распространенность этого явления составляет 25-39%, а наиболее драматичен так называемый признак Лазаря (Lazarus sign) - сгибание тела на 40-60°, имитирующее вставание. В табл. 11.1 представлены наиболее часто встречающиеся типы спинальных автоматизмов по данным анализа изученной литературы.

Таблица 11.1. Спинальные автоматизмы и рефлексы у больных со смертью мозга

Часть тела	**Встречающиеся признаки**
Шейный отдел позвоночника	Тонические шейные рефлексы: спастическая контрактура мышц шеи, сгибание в тазобедренном суставе в ответ на поворот головы, сгибание в локтевом суставе в ответ на поворот головы, опускание плеча в ответ на поворот головы, спонтанный поворот головы в сторону
Верхние конечности	Одностороннее разгибание - пронация. Изолированное подергивание пальцев. Сгибание и подъем плеча, описан случай с соединением рук
Туловище	Асимметричное опистотоническое положение тела. Сгибание туловища в пояснице, имитирующее положение сидя. Брюшные рефлексы
Нижние конечности	Сгибание пальцев в ответ на постукивание. Феномен тройного сгибания. Симптом Бабинского

Некоторые авторы считают, что феномен тройного сгибания можно расценивать как сложный недифференцированный ответ на раздражение. Такая реакция может быть симптомом продолжающегося терминального вклинения ствола мозга, исключающего диагноз «смерть мозга».

11.4. КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, ИМИТИРУЮЩИЕ СМЕРТЬ МОЗГА

В настоящее время описаны состояния, клиническая картина которых может имитировать смерть мозга. К ним относят выраженную гипотермию (температура тела ниже 28 °С), острые отравления, в том числе лекарственные, а также острые метаболические энцефалопатии, связанные с нарушением функционирования какого-либо органа. Наибольший интерес представляют лекарственные интоксикации. Дифференциальную диагностику с ними постоянно осуществляют в условиях клинической постановки диагноза «смерть мозга». В табл. 11.2 приведены препараты, способные затруднять диагностику причины комы, период их полувыведения и диапазон терапевтического действия.

Таблица 11.2. Препараты, использование которых может затруднить диагностику смерти мозга

Препарат	Период полувыведения	Широта терапевтического действия
Амитриптилин	10-24	75-200 нг/мл
Вальпроевая кислота	15-20	40-100 ммоль/мл
Диазепам	40	0,2-0,8 ммоль/мл
Карбамазепин	10-60	2-10 ммоль/мл
Кетамин	2-4	Нет данных
Клоназепам	20-30	10-50 нг/мл
Кодеин	3	200-350 нг/мл
Кокаин	1	150-300 нг/мл
Лоразепам	10-20	0,1-0,3 ммоль/мл
Мидазолам	2-5	50-150 нг/мл
Морфин	2-3	70-450 ммоль/мл
Алкоголь	10*	800-1500 мг/л
Тиопентал натрий	10	6-35 ммоль/мл
Фенобарбитал	100	10-20 ммоль/мл
Фентанил	18-60	Нет данных

* Указана скорость выведения в миллилитрах в час.

11.5. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ДИАГНОСТИКУ СМЕРТИ МОЗГА

Существует множество проблем в диагностике клинических критериев смерти мозга. Зачастую их трактовки недостаточно, для того чтобы со 100% точностью диагностировать это состояние. В связи с этим уже в первых описаниях смерть мозга подтверждали с помощью ЭЭГ - прекращением биоэлектрической активности мозга. Различные методы, позволяющие подтвердить диагноз «смерть мозга», получили признание во всем мире. Необходимость их использования признает большинство исследователей и клиницистов. Единственные возражения касаются постановки диагноза «смерть мозга» только по результатам параклинических исследований без учета данных клинического обследования. В большинстве стран их используют в тех случаях, когда сложно провести клиническую диагностику и когда необходимо сократить время наблюдения у больных с клинической картиной смерти мозга. Авторский коллектив, без преувеличения, обладает колоссальным опытом в

проведении клинико-инструментальной диагностики смерти мозга человека. Так, в рамках работы мобильной нейродиагностической бригады начиная с 1995 г. осмотрено более 5000 пациентов с прогрессирующей церебральной комой и проведено более 700 констата-ций смерти мозга.
Очевидно, что методы, с помощью которых подтверждают смерть мозга, должны отвечать определенным требованиям: осуществляться непосредственно у постели больного, не занимать много времени, быть безопасными и для обследуемого, для выполняющего их медицинского персонала, быть как можно более чувствительными, специфичными и защищенными от внешних факторов. Предложенные инструментальные методы, позволяющие диагностировать смерть мозга, можно разделить на 3 типа.

• Прямые методы, подтверждающие прекращение биологической активности нейронов: ЭЭГ, исследование мультимодальных ВП.

• Косвенные методы, с помощью которых подтверждают прекращение внутричерепного кровотока и ликворопульсации: церебральная панангиография, транскраниальная допплеро-графия, ЭхоЭС, церебральная сцинтиграфия с натрия пертехнетатом (^{99m}Tc), субтракционная интравенозная ангиография, МР-ангиография, спиральная КТ.

• Косвенные методы, позволяющие выявить нарушение метаболизма погибшего мозга: определение напряжения кислорода в луковице яремной вены, инфракрасная церебральная оксиметрия. К ним же можно отнести и телетермографию, поскольку температура различных участков тела отражает уровень метаболизма подлежащих органов и тканей. Описаны также попытки использовать такие современные способы определения уровня мозгового энергетического обмена, как ПЭТ, диффузионно- и перфузионно-взвешенные программы МРТ.

В России законом в настоящее время разрешено использовать лишь 2 таких метода: 2-часовую непрерывную запись ЭЭГ обязательно проводят, если невозможно клинически проверить окулоцефаличе-ский и окуловестибулярный рефлексы, а 2-кратную селективную церебральную панангиографию можно осуществлять, чтобы сократить необходимый 6-часовой период наблюдения (хотя эти законадательные нормы подвергаются обоснованной критике, см. ниже).

11.5.1. Электроэнцефалография

ЭЭГ была первым методом, использованным для подтверждения диагноза «смерть мозга». Феномен биоэлектрического молчания мозга был однозначно расценен как признак гибели всех нейронов мозга. Проведено множество исследований, посвященных выяснению чувствительности и специфичности метода. Общий обзорный анализ, проведенный в 1990 г., показал, что и чувствительность, и специфичность метода находятся в пределах 85%. Такие относительно невысокие

показатели обусловлены низкой помехозащищенностью ЭЭГ, что особенно ярко проявляется в условиях отделения интенсивной терапии, где больной буквально опутан проводами от измеряющей аппаратуры. Специфичность ЭЭГ снижает феномен угнетения биоэлектрической активности мозга в ответ на интоксикацию и гипотермию. Несмотря на это, ЭЭГ остается одним из основных подтверждающих тестов, ее широко используют во многих странах, в том числе и в России. Поскольку описано множество различных способов фиксации биоэлектрической активности мозга, сотрудники Американского общества электроэнцефалографии (American Electroencephalographic Society) разработали рекомендации, включающие минимальные технические стандарты для регистрации ЭЭГ, необходимые для того, чтобы подтвердить биоэлектрическое молчание мозга. Эти параметры законодательно прописаны во многих странах и включают следующие формулировки.

• Отсутствие электрической активности мозга устанавливают в соответствии с международными положениями ЭЭГ-исследования в условиях смерти мозга.

• За электрическое молчание мозга принимают запись ЭЭГ, в которой амплитуда активности от пика до пика не превышает 2 мкВ, при записи от скальповых электродов с расстоянием между ними не менее 10 см и при сопротивлении до 10 кОм, но не менее 100 Ом. Используют игольчатые электроды, не менее 8, расположенные по системе «10-20», и два ушных электрода.

• Необходимо определять сохранность коммутаций и отсутствие непредумышленных или умышленных электродных артефактов.

• Запись проводят на каналах энцефалографа с постоянной времени не менее 0,3 с при чувствительности не более 2 мкВ/мм (верхняя граница полосы пропускания частот - не ниже 30 Гц). Используют аппараты, имеющие не менее 8 каналов. ЭЭГ регистрируют при би-и монополярных отведениях. Электрическое молчание коры мозга в этих условиях должно сохраняться не менее 30 мин непрерывной регистрации.

• Если возникают сомнения в электрическом молчании мозга, необходима повторная регистрация ЭЭГ и оценка реактивности ЭЭГ на свет, громкий звук и боль: общее время стимуляции световыми вспышками, звуковыми стимулами и болевыми раздражениями - не менее 10 мин. Источник вспышек, подаваемых с частотой от 1 до 30 Гц, должен находиться на расстоянии 20 см от глаз. Интенсивность звуковых раздражителей (щелчков) - 100 дБ. Динамик находится около уха больного. Стимулы максимальной интенсивности генерируются стандартными фото- и фоностимуляторами. Для болевых раздражений применяют сильные уколы кожи иглой.

• ЭЭГ, зарегистрированную по телефону, нельзя использовать для определения электрического молчания мозга.

Таким образом, широкому использованию ЭЭГ способствует большая распространенность как самих приборов для ее записи, так и специалистов, владеющих

методикой. Следует также отметить относительную стандартизированность ЭЭГ. Но такие недостатки, как низкая чувствительность к лекарственным интоксикациям и плохая помехозащищенность, побуждают к дополнительному использованию более удобных и чувствительных методик.

11.5.2. Исследование мультимодальных вызванных потенциалов

Различные компоненты кривой при регистрации акустических стволовых ВП генерируются соответствующими отделами слухового пути. Волна I генерируется периферическим отделом слухового анализатора, волна II - в проксимальных отделах VIII черепного нерва, в области перехода *n. acusticus* из внутреннего слухового прохода в субарахноидаль-ное пространство, III-V компоненты генерируются стволовыми и корковыми частями слухового пути. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что для подтверждения смерти мозга необходима обязательная регистрация выпадения волн с III по V. По данным разных авторов, I-II компоненты также отсутствуют при первичной регистрации у 26-50% больных, состояние которых удовлетворяет критериям смерти мозга. Однако у остальных эти компоненты выявляются несмотря на прекращение внутричерепного кровотока в течение нескольких часов. Предложено несколько объяснений этого феномена, наиболее убедительным из них представляется такое: поскольку давление внутри лабиринта несколько ниже внутричерепного, в бассейне артерии лабиринта сохраняется остаточная перфузия после наступления смерти мозга. Это же подтверждается тем, что венозный отток из улитки защищен от повышенного ВЧД окружающими костными структурами. Таким образом, для диагностики смерти мозга необходимо зарегистрировать отсутствие III-V волн кривой. В то же время необходима регистрация I или I-II волн как доказательство целостности периферического отдела слухового анализатора, особенно при наличии у больного ЧМТ.
Регистрация ССВП позволяет оценить функциональное состояние как ствола, так и больших полушарий мозга. В настоящее время ССВП регистрируют в ответ на стимуляцию срединного нерва. Вызванные ответы можно регистрировать над всеми участками восходящей афферентации. При смерти мозга корковые компоненты кривой регистрироваться не будут, в то время как регистрируемые над остистым отростком позвонка $C_{п}$ волны N13a и P13/14 видны в большинстве случаев. При распространении поражения каудальнее последней записываемой волной будет N13a над позвонком C_{VII}. Неоднозначную трактовку результатов записи ССВП может вызвать обширное механическое двустороннее повреждение полушарий или ствола мозга. В этом случае картина выпадения коркового ответа идентична таковой при смерти мозга. Большой интерес представляет работа японских авторов, выделивших волну N18, записываемую с помощью назогастрального электрода. По их данным, исчезновение этого компонента ССВП свидетельствует о гибели продолговатого мозга. В будущем,

после проведения соответствующих крупных проспективных исследований, именно этот вариант записи ССВП может заменить тест апноэтической оксигенации.

Зрительный путь не проходит через ствол мозга, поэтому ЗВП отражают только патологию больших полушарий. При смерти мозга ЗВП свидетельствуют об отсутствии коркового ответа при возможной сохранности раннего негативного компонента N50, который соответствует сохраненной электроретино-грамме (ЭРГ). Следовательно, метод ЗВП не имеет самостоятельного диагностического значения и по спектру применения приблизительно соответствует обычной ЭЭГ с той лишь разницей, что он более трудоемок и сложен в интерпретации.

Таким образом, каждый вид ВП обладает различной информативностью в диагностике смерти мозга. Наиболее чувствителен и специфичен метод акустических стволовых ВП. На следующем месте стоят ССВП, а замыкают рейтинг ЗВП. Ряд авторов для улучшения информативности предлагают применять комплекс, состоящий из акустических стволовых, соматосенсор-ных и ЗВП, используют для обозначения этого комплекса термин «мультимодальные вызванные потенциалы». Несмотря на то что до настоящего времени не проведено крупных многоцентровых исследований, определяющих информативность мультимодальных ВП, такие исследования включены в качестве подтверждающих тестов в законодательства многих европейских стран.

11.5.3. Другие методы

Кроме того, стоит отметить попытки использовать для подтверждения смерти мозга исследование состояния **мигательного рефлекса** с помощью электростимуляции. Мигательный рефлекс тождествен кор-неальному рефлексу, традиционно используемому в диагностике уровня и глубины поражения ствола мозга. Его дуга замыкается через дно IV желудочка, соответственно при гибели нейронов ствола мигательный рефлекс исчезает вместе с другими стволовыми рефлексами. Аппаратура, подающая электрический импульс для получения мигательного рефлекса, входит в стандартный состав прибора для записи мультимодальных ВП, поэтому изолированная регистрация мигательного рефлекса не получила большого распространения.

Кроме того, определенный интерес представляет **метод гальванической вестибулярной стимуляции.** Он заключается в двустороннем раздражении области сосцевидного отростка постоянным током силой от 1 до 3 мА и длительностью до 30 с. Постоянный ток раздражает периферический отдел вестибулярного анализатора, вызывая нистагм, сходный по механизму развития с калорическим. Таким образом, метод гальванической вестибулярной стимуляции может быть альтернативой проведению калорической пробы при травмах наружного слухового прохода (рис. 11.3, см. цв. вклейку).

Источник KingMed

11.6. КОСВЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ СМЕРТИ МОЗГА

В подразделе о патофизиологических механизмах, приводящих к смерти мозга, было показано, что основной этап танатогенеза - прекращение мозгового кровотока. Следовательно, данные инструментального исследования, подтверждающие его отсутствие более 30 мин, могут абсолютно точно свидетельствовать о смерти мозга.

Одним из первых методов, предложенных для констатации остановки внутричерепного кровотока, была **церебральная ангиография.** Согласно рекомендациям, контраст нужно вводить в каждый исследуемый сосуд под удвоенным давлением. Признак прекращения кровообращения - отсутствие поступления контраста в полость черепа, или «стоп-феномен», наблюдаемый во внутренней сонной артерии, реже - у входа в пирамиду височной кости или в области сифона и в сегментах V2 или V3 позвоночных артерий. Этот феномен должен наблюдаться во всех 4 сосудах, питающих головной мозг: внутренних сонных и позвоночных артериях. Специальные многоцентровые стандартизированные исследования, в которых бы точно были определены чувствительность и специфичность церебральной панангиогра-фии, не проведены до настоящего времени. Несмотря на это, церебральная панангиография включена в качестве одного из подтверждающих тестов в большинство клинических рекомендаций в основном как альтернатива длительному периоду наблюдения или при невозможности исследовать хотя бы один клинический признак из включенных в Протокол установления диагноза смерти мозга человека, кроме теста апноэтической оксигенации. По нашему мнению, агрессивный и кровавый метод церебральной панангиографии, небезразличный даже для планового больного, в ситуации с тяжелейшим пациентом с комой III недопустим по следующим причинам.

• Трудно получить согласие нейрорадиолога на осуществление церебральной панангиографии столь тяжелому больному.

• Невероятно сложна процедура перемещения больного, находящегося в критическом состоянии, в ангиографический кабинет. Для этого необходимо наличие портативного аппарата ИВЛ или проведение вентиляции легких вручную, привлечение врача, контролирующего капельницу, инфузомат, санитаров, перемещающих больного.

• Один из наиболее ответственных моментов - перекладывание больного на ангиографический стол: в 3 из 9 собственных наблюдений произошла остановка сердца, обусловившая необходимость дефибрилляции.

• Опасности облучения подвергаются не только больные, но и реаниматологи, вынужденные непрерывно осуществлять ИВЛ вручную.

• Необходимость введения контраста под избыточно высоким давлением из-за выраженного отека-тампонады мозга у больных с церебральной комой III-IV степени

повышает спазмо-генность, вследствие чего может развиться так называемая ложная каротидная псевдоокклюзия.

• Существенный недостаток церебральной панан-гиографии по сравнению с ультразвуковыми методами, телетермографией и ЭЭГ в том, что это одномоментное исследование, при котором ангиолог получает информацию о циркуляции крови внутри черепа в течение нескольких секунд. В то же время известно, насколько различен и изменчив мозговой кровоток умирающего больного. Поэтому именно ультразвуковой мониторинг, а не краткосрочное представление о прохождении или остановке контраста - наиболее информативный метод диагностики смерти мозга.

• Экономические затраты значительно выше при церебральной панангиографии.

• Проведение умирающему больному агрессивной церебральной панангиографии противоречит основному принципу врачевания «Noli посеге!».
• Описаны случаи ложноотрицательных результатов у трепанированных больных.

Таким образом, церебральную панангиографию, несмотря на высокую точность, нельзя считать идеальным методом, подтверждающим смерть мозга.

Методы радионуклидной диагностики, в частности сцинтиграфию с ^{99m}Tc или однофотонную эмиссионную КТ с этим же изотопом, используют во многих странах в качестве теста, подтверждающего диагноз «смерть мозга». Непоступление изотопа с током крови в полость черепа, получившее название феномена «пустого черепа», практически полностью коррелирует со «стоп-феноменом», наблюдаемым при церебральной панангиографии. Отдельно стоит отметить важный симптом смерти мозга - симптом горячего носа *(hot nose sign),* возникающий из-за сброса крови из системы внутренней сонной артерии в систему наружной сонной артерии, кровоснабжаю-щей лицо. Этот патогномоничный для смерти мозга признак, впервые описанный в 1970 г., в дальнейшем неоднократно подтверждался в многочисленных сообщениях. Для сцинтиграфии обычно используют мобильную γ-камеру, позволяющую осуществлять это исследование у постели больного.

Таким образом, сцинтиграфия с ^{99т}Tc и ее модификации - высокоточные, быстро осуществимые и относительно безопасные методы экспресс-диагностики. Однако у них есть один существенный недостаток - невозможность реально оценить кровоток в вертебробазилярной системе, что очень важно при наличии только супратенториальных повреждений. К сожалению, в России даже в крупных медицинских учреждениях полностью отсутствует необходимое оборудование для приготовления радиоактивных изотопов и мобильные гамма-камеры. Это в значительной мере останавливает научные и практические работы в таком направлении у нас в стране, в то время как в Европе и США сцинтиграфия давно включена в клинические рекомендации наряду с такими методами, подтверждающими

остановку внутричерепного кровотока, как церебральная пананги-ография и транскраниальная допплерография (см. подраздел 2.4).
Многолетние собственные экспериментально-клинические исследования позволили создать авторский алгоритм диагностики прекращения и невозобновления гемоликвороциркуляции при смерти мозга. Концепция неинвазивного мониторинга пульсирующего мозга включает частое дискретное или мониторное слежение за амплитудой и конфигурацией пульсации III желудочка с помощью одномерной эхо-энцефалографии с непременной оценкой наличия, степени и темпа смещения срединных структур мозга; непосредственную визуализацию стенок и диаметра III желудочка при двухмерной УЗ-томографии мозга; УЗДГ или дуплексную оценку циркуляции по экстракраниальным сегментам с регистрацией патогно-моничной для отека-тампонады мозга реверберации (движения крови взад-вперед из-за невозможности ее проникновения в полость черепа вследствие преобладания ВЧД над системным артериальным давлением - рис. 11.4, 11.5, см. цв. вклейку). Наконец, наиболее информативным методом, регистрирующим прекращение и невозобновление внутримозгового кровотока, является ТКДГ (рис. 11.6, см. цв. вклейку). В течение более чем 15 лет мы непрерывно призываем к обязательному включению УЗ-методов как альтернативы ангиографии в приказ о протоколе установления смерти мозга, аргументируя свои позиции сопоставлением транскраниального УЗ-мониторинга и данных церебральной ангиографии у пациентов с безусловно установленным (клиническая картина, ЭЭГ, ангиография) диагнозом смерти мозга, при котором, несмотря на данные о наличии стоп-феномена на ангиограммах, опряделялся низкий, но сохраняющийся кровоток по средней мозговой артерии еще в течение 30-40 мин (рис. 11.5, см. цв. вклейку). Иными словами, в данных семи наблюдениях при сравнении рентгенконтрастной и УЗ-ангиографии последняя оказалась даже более чувствительна.

Более того, в диагностике смерти мозга у детей, где запрещена ангиография, в ряде наблюдений динамическая термография показала резкую гипотермию орбит (ниже 29 °C, что соответствует непоступлению крови из внутренней сонной артерии в ее первую внутричерепную ветвь - глазничную артерию) при одновременном разогреве лица и носа (уже упомянутый симптом горячего носа), что совместно с УЗ-данными говорит о перераспределении внутричерепной циркуляции по ветвям общей сонной артерии и сбросе крови в направлении ветвей наружной сонной артерии.

Вышеизложенное абсолютно совпадает с опубликованным в 2014 г. обзором на базе 26 латиноамериканских нейрореанимационных клиник, безусловно, поддерживающих применение ТКДГ как основного неинвазивного метода подтверждения диагноза смерти мозга. Поэтому мы считаем необходимым внести изменения в приказ о диагностике смерти мозга, включив в его состав в качестве обязательного метода

ТКДГ-мониторинг, а в качестве возможных диагностических приемов ГВС и термографию орбитальных зон (особенно у детей, когда ангиография невозможна).

Исходя из вышеизложенного мы полагаем, что, несмотря на отсутствие этих методов в перечне подтверждающих тестов в новом варианте протокола установления диагноза смерти мозга, их использование абсолютно целесообразно, поскольку чувствительность и специфичность для ТКДГ составляют 90-91 и 98% соответственно, что позволяет пополнить ряды дополнительных исследований.

Список литературы

1. Гурвич А.М. Материалы международного симпозиума «Центральная нервная система и постреанимационная патология организма». М., 1989. С. 48-49.

2. Карлов В.А., Стулин И.Д. и др. Возможности уль-развуковых методов исследования в диагностике смерти головного мозга (клинико-экспериментальное исследование) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1981. № 7. С. 1074-1079.

3. Карлов В.А., Стулин И.Д., Богин Ю.Н. Ультразвуковые и тепловизионные методы диагностики сосудистых заболеваний мозга. М., 1986. 260 с.

4. Корниенко В.Н. Функциональная церебральная ангиография. М., 1981. 216 с.

5. Попова Л.М. Нейрореаниматология. М., 1988. 287 с.

6. Попова Л.М. Смерть мозга // Анест. и реан. 1985. № 3. С. 27-30.

7. Стулин И.Д., Мусин Р.С. и др. Диагностика смерти мозга: современное состояние проблемы // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 3. С. 4-12.

8. Стулин И.Д., Щибалев А.Л., Мусин Р.С. и др. Диагностика смерти мозга: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 112 с.

9. Уолкер А.Э. Смерть мозга. М.: Медицина, 1998.

10. Payen D.M., Lamer C., Pilogret A. et al. Evalution of pulsed Doppler common carotid blood flow as a noninvasive method for brain death diagnosis: a prospective study // Anesth. 1990.

11. Stulin I.D., Sinkin M.V., Shibaev A.L. et al. Diagnosis of brain death in Russia: Experience of mobile neurodiagnostic group. The 8th Congress of the European Federation of Neurological Socities. 2004.

12. Stulin I.D., Solonskij D.S., Sinkin M.V. et al. The role of color duplex sonography in the brain death diagnostics // New Trends in Neurosonology and Cerebral Hemodynamics - an Update. Perspectives in Medicine. Vol. 1. P. 362-365.

13. Wijdicks E.F.M. Brain Death. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001.

14. Latin American Consensus on the use of transcranial Doppler in the diagnosis of brain death // Rev. Bras. Ter. Intensiva. 2014, Jul-Sep. Vol. 26, N 3. P. 240-252.

15. Machado C. Brain Death, a Reappraisal. New York: Springer Science, 2007.

РАЗДЕЛ III. ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Глава 12. Сосудистые заболевания головного мозга

12.1. ПРЕХОДЯЩИЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В.И. Скворцова, Е.И. Гусев, Л.В. Стаховская, Л.В. Губский, Н.А. Шамалов, Э.И. Богданов, М.Ю. Мартынов, К.С. Мешкова

В настоящее время имеются два подхода к определению ПНМК. Первый (традиционный) основан на временных критериях, и согласно этому подходу ПНМК диагностируется при полном исчезновении неврологических симптомов в течение 24 ч. Второй подход предусматривает оценку фокальных изменений в головном мозге на основании диффузионно-взвешенного и перфузионного МРТ в течение первых часов заболевания. Отсутствие стойких изменений на диффузионно-взвешенном и перфузионном МРТ позволяет расценить состояние как преходящее нарушение

мозгового кровообращения. Наличие же стойких очаговых изменений на этих и иных модальностях МРТ даже при полном регрессе клинических неврологических симптомов расценивается как ишемический инсульт. В целом, согласно результатам проведения диффузионно-взвешенной и перфузионной МРТ, у 15-25% больных с ПНМК формируются инфаркты малых размеров или микрогеморрагии.
В качестве форм ПНМК выделяют транзиторные ишемические атаки (ТИА) и гипертонические кризы с церебральными проявлениями - церебральный гипертонический криз.

Причины возникновения и механизмы развития ПНМК во многом близки таковым при развитии церебральных инсультов. Одни из наиболее частых причин - стенозирующие поражения магистральных артерий головы или микроокклюзии при нарушениях гемостаза. Необходимо учитывать, что повторные ПНМК, особенно в системе сонных артерий, нередко могут оказаться предвестником тяжелого ишемического инсульта.

Клинические проявления ПНМК зависят от поражения того или иного сосудистого бассейна и сходны с таковыми при ишемическом инсульте, но чаще бывают ограниченными (захватывают одну конечность или локальный участок кожи лица; возможны парциальные судорожные приступы). При ПНМК наблюдаются очаговые неврологические симптомы, а менингеальные и общемозговые отсутствуют или не выражены. Особенностью ПНМК в вертебробазилярном бассейне, помимо преходящих альтернирующих симптомов, является частое развитие нефокальных симптомов (неустойчивости, спутанности, тошноты) и головокружения. Другим проявлением ПНМК являются гипертонические кризы с церебральными проявлениями. Церебральные гипертонические кризы возникают при значительном и быстром подъеме АД со срывом ауторегуля-ции церебрального кровотока. Морфологически отмечаются повышение проницаемости сосудистой стенки с развитием микрогеморрагий, отек вещества головного мозга и повышение ВЧД. Клиническая картина включает сильную головную боль, выраженные вегетативные расстройства: тошноту с повторной рвотой, гипергидроз, гиперемию кожных покровов, тахикардию, одышку, ознобоподобный тремор. Нередко возникают эмоциональные нарушения в виде тревоги, беспокойства или, наоборот, заторможенности, сонливости. Возможна кратковременная утрата сознания. В тяжелых случаях выявляются менингеальные симптомы вследствие отека головного мозга. У некоторых больных развиваются генерализованные эпилептические приступы.

Диагностика. Для дифференциальной диагностики ПНМК и стойких нарушений мозгового кровообращения проводят МРТ, включая диффу-зионно-взвешенный и перфузионный режимы или КТ перфузию. Кроме этого, проводится комплексное обследование для определения причины ПНМК. Исключают стенозирующие поражения экстраили интракраниальных артерий, для чего проводят УЗДГ и дуплексное сканирование, МР ангиографию, по показаниям - контрастную

ангиографию. Исследуют состояние микроциркуляции (агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, вязкость крови), свертывающей и противосвертывающей систем крови. При гипертонических кризах необходимо исключить вторичную гипертензию (вазоренальную, обусловленную феох-ромоцитомой надпочечника и др.), а при менинге-альном синдроме - субарахноидальное кровоизлияние. Следует также своевременно диагностировать поражение других органов-мишеней, обусловленное повышением АД (гипертоническая ретинопатия, стенокардия).

Прогноз. ПНМК является важным фактором риска развития инсульта в дальнейшем. В связи с этим больные нуждаются в систематическом наблюдении неврологом, врачами смежных специальностей (ангиохирург, кардиолог, эндокринолог, офтальмолог) для выработки оптимальной лечебной тактики.

12.2. ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ИНСУЛЬТЫ

К церебральным инсультам относят острые нарушения мозгового кровообращения, характеризующиеся внезапным (в течение минут или часов) появлением очаговой неврологической и/или общемозговой симптоматики, сохраняющейся более 24 ч, или выявлением очаговых изменений на МРТ (КТ), или приводящей к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие причины цереброваскулярного происхождения. При ишеми-ческом инсульте причиной развития патологического состояния является острая фокальная ишемия мозга, при геморрагическом инсульте - выход крови за пределы сосуда вследствие разрыва сосуда или повышенной его проницаемости. Важно отметить, что церебральный инсульт - это синдром, развивающийся вследствие различных заболеваний.

12.2.1. Ишемический инсульт

В.И. Скворцова, Е.И. Гусев, Л.В. Стаховская, Л.В. Губ-ский, Н.А. Шамалов, Э.И. Богданов, М.Ю. Мартынов, К.С. Мешкова

В настоящее время сформировалось представление об ишемическом инсульте как о патологическом состоянии, представляющем собой не отдельное и особое заболевание, а эпизод, развивающийся в рамках прогрессирующего общего или локального сосудистого поражения при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

У больных с ишемическим инсультом обычно обнаруживают общее сосудистое заболевание: атеросклероз, АГ, заболевания сердца (ишемическую болезнь сердца, ревматический порок, нарушения ритма), СД и другие формы патологии с поражением сосудов. При ишемическом инсульте причиной развития патологического состояния является острая фокальная ишемия мозга.

Коды по МКБ-10: I63.0. Инфаркт мозга вследствие тромбоза прецеребральных артерий. I63.1. Инфаркт мозга вследствие эмболии прецеребральных артерий. I63.2. Инфаркт мозга вследствие неуточнен-ной закупорки или стеноза прецеребральных артерий. I63.3. Инфаркт мозга вследствие тромбоза мозговых артерий. I63.4. Инфаркт мозга вследствие эмболии мозговых сосудов. I63.5. Инфаркт мозга вследствие неуточненной закупорки или стеноза мозговых артерий. I63.6. Инфаркт мозга вследствие тромбоза вен мозга, непиогенный. I63.8. Другой инфаркт мозга. I63.9. Инфаркт мозга неуточненный. I64. Инсульт, неуточненный как кровоизлияние или инфаркт.

12.2.1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Выделяют первичные (развитие у данного больного впервые в жизни) и повторные (развитие у больного, ранее перенесшего ишемический инсульт) случаи инсульта.

Также выделяют ишемический инсульт со смертельным и несмертельным исходом. В качестве временного промежутка для подобных оценок в настоящее время принят острый период инсульта - 28 дней с момента появления неврологической симптоматики (ранее был 21 день). Повторное ухудшение и смерть в указанный промежуток времени рассматривают как первичный случай и смертельный ишемический инсульт. Если больной пережил острый период (более 28 дней), инсульт рассматривают как несмертельный, а при новом развитии ишемического инсульта последний определяют как повторный.
ЦВЗ во всем мире занимают второе место среди всех причин смерти и являются главной причиной инвали-дизации взрослого населения. По данным ВОЗ, в мире от инсульта умирают около 5,5 млн человек в год.

Заболеваемость инсультом значительно варьирует в различных регионах - от 1 до 5 случаев на 1000 населения в год. Невысокую заболеваемость отмечают в странах Северной и Центральной Европы (0,38-0,47 на 1000 населения), высокую - в Восточной Европе. В Российской Федерации заболеваемость инсультом среди лиц старше 25 лет составляет 3,48±0,21, смертность - 1,17±0,06 на 1000 населения в год. В США частота инсульта среди жителей европеоидной расы составляет 1,38-1,67 на 1000 населения.

За последнее десятилетие во многих странах Западной Европы заболеваемость и смертность от инсульта снизились, но ожидается, что вследствие демографического старения населения и недостаточного контроля над основными факторами риска количество пациентов с инсультом будет увеличиваться.

Исследования, проводимые в странах Европы, показывают четкую связь между качеством организации и оказания медицинской помощи больным с инсультом и показателями смертности и инвалиди-зации.

Доля острых нарушений мозгового кровообращения в структуре общей смертности в России составляет 21,4%. Смертность от инсульта среди лиц трудоспособного возраста увеличилась за последние 10 лет более чем на 30% (41 на 100 тыс. населения). Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составляет 34,6%, а в течение года умирают приблизительно 50% больных, то есть каждый второй заболевший.

Инсульт - преобладающая причина инвалидиза-ции населения (3,2 на 1000 населения). По данным Национального регистра инсульта, 31% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи для ухода за собой, 20% не могут самостоятельно ходить. Лишь 8% выживших больных могут вернуться к прежней работе.

12.2.1.2. ПРОФИЛАКТИКА

Основные цели системы профилактики инсульта - снижение общей заболеваемости и уменьшение частоты летальных исходов. Мероприятия, направленные на первичную профилактику инсульта, базируются на популяционной социальной стратегии

профилактики ЦВЗ на государственном уровне (массовая стратегия) и медицинской профилактике (стратегия в группах высокого риска).

Массовая стратегия заключается в достижении позитивных изменений у каждого человека в общей популяции посредством воздействия на модифицируемые факторы риска. Стратегия в группах высокого риска предусматривает раннее выявление больных с высоким риском развития инсульта (например, с АГ или гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии) с последующим проведением превентивного медикаментозного и (при необходимости) сосудистого хирургического лечения, позволяющего снизить заболеваемость инсультом на 50%. Профилактика инсульта должна быть индивидуальной и включать немедикаментозные мероприятия, целенаправленное медикаментозное или ангиохирур-гическое лечение.

Усилия по оздоровлению нации определяются 4 основными стратегиями: выработкой национальной политики, укреплением организационно-кадрового потенциала, распространением информации и обучением врачей первичного звена.

Массовая (популяционная) стратегия направлена на информирование населения о модифицируемых факторах риска, связанных с образом жизни, и о возможности их коррекции. Структура превентивных мероприятий включает информирование населения о факторах риска через средства массовой информации и выпуск специальных листовок и плакатов, а также диспансеризацию населения в соответствии с алгоритмом первичной профилактики. Согласно данному алгоритму, по результатам осмотра и консультации специалистов пациентов относят к различным диспансерным группам:
• I группа состояния здоровья - лица, у которых не установлены хронические неинфекционные заболевания, отсутствуют факторы риска развития этих заболеваний или имеются факторы риска при низком или среднем суммарном риске и которые не нуждаются в диспансерном наблюдении по поводу других заболеваний. Таким пациентам проводятся краткое профилактическое консультирование, коррекция факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний врачом-терапевтом, работником отделения (кабинета) медицинской профилактики;

• II группа состояния здоровья - лица, у которых не установлены хронические неинфекционные заболевания, имеются факторы риска развития этих заболеваний при высоком и очень высоком риске и которые не нуждаются в диспансерном наблюдении по поводу других заболеваний. Таким пациентам проводится коррекция факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний в отделении (кабинете) медицинской профилактики, при наличии медицинских показаний врачом-терапевтом назначаются лекарственные препараты для коррекции факторов риска;

• III группа состояния здоровья - лица, имеющие заболевания (состояния), требующие диспансерного наблюдения или оказания специализированной, в том числе

высокотехнологичной, медицинской помощи, а также лица с подозрением на наличие этих заболеваний, нуждающиеся в дополнительном обследовании и наблюдении. Такие пациенты подлежат диспансерному наблюдению врачом-терапевтом, врачами-специалистами с проведением лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий в отделении (кабинете) медицинской профилактики.

Таким образом, по результатам обследования выявляют контингент пациентов, наиболее подверженных развитию ЦВЗ, - категория высокого риска, группы II и III. Пациентам групп высокого риска при наличии факторов риска, связанных с образом жизни, следует давать рекомендации, направленные на поддержание здорового образа жизни: отказ от курения, сокращение потребления алкоголя, употребление здоровой пищи и соблюдение диеты, повышение физической активности, поддержание индекса массы тела <25 кг/м^2 или снижение массы тела на 5-10% исходной.

Нормализация АД позволяет уменьшить риск развития инсульта на 40%, целевой уровень давления должен быть ниже 140/90 мм рт.ст., при этом особенно важен уровень диастолического давления.

При сахарном диабете важно поддерживать оптимальную концентрацию глюкозы в крови.

Больным с фибрилляцией предсердий назначают оральные антикоагулянты (варфарин, новые оральные антикоагулянты).

При стенозе сонных артерий более чем на 60%, в том числе бессимптомном, рассматривается возможность проведения каротидной эндартерэктомии с учетом возраста пациентов и риска развития послеоперационных осложнений. В последние годы используют также ангиопластику сосудов (стентирование).

Следует отметить важность отказа от курения или значительного уменьшения количества выкуриваемых сигарет, так как риск развития инсульта в 1-6 раз выше у курящих, чем у некурящих. В течение первого года после отказа от табакокурения риск ишемиче-ского инсульта уменьшается на 50%, а через 5 лет он приходит к уровню риска у некурящих.

Защитный эффект физической нагрузки частично связан со снижением массы тела и АД, а также с ее ролью в снижении содержания фибриногена и повышении фибринолитической активности тканевого активатора плазминогена в плазме крови, концентрации липопротеинов высокой плотности и толерантности к глюкозе.

Всем пациентам следует рекомендовать уменьшить потребление поваренной соли, увеличить потребление фруктов и овощей и не реже 2 раз в нед принимать в пищу рыбу. У людей, употребляющих жирную морскую рыбу и лососевые 2-4 раза в нед,

риск развития инсульта уменьшается на 48% по сравнению с теми, кто включает рыбу в свой рацион лишь 1 раз в нед.
В настоящее время в России реализуются несколько программ, направленных на первичную профилактику сосудистых заболеваний: программы по борьбе с АГ, общенациональные программы интегрированной профилактики неинфекционных заболеваний (CINDI), программы диспансеризации трудоспособного населения с выделением групп риска и профилактикой. Внедрение первичной профилактики позволяет предотвратить не менее 150 случаев инсульта на 100 тыс. населения за 3-5 лет.

12.2.1.3. СКРИНИНГ

Для профилактики ишемического инсульта практическое значение имеет скрининг факторов риска и патологических состояний, приводящих к развитию острой фокальной ишемии и инфаркта мозга.

Если учитывать тесную связь стенозирующих и окклюзирующих поражений брахиоцефальных артерий с развитием ишемического инсульта и широкое развитие хирургических методов профилактики нарушений мозгового кровообращения, перспективное направление - использование УЗ-методов диагностики для скрининга поражений брахиоцефальных артерий с последующим проведением комплекса профилактических мероприятий, включая хирургические методы. Обычно скрининг стенозирующих и окклюзирующих поражений брахиоцефальных артерий проводят лицам старше 40 лет 1-2 раза в год. Скрининг заболеваний сердца, в частности мерцания предсердий, также признан важной задачей профилактики ишемического инсульта.

12.2.1.4. КЛАССИФИКАЦИЯ

Ишемический инсульт - клинический синдром острого сосудистого поражения мозга, он может быть следствием различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В зависимости от патогенетического механизма развития острой фокальной ишемии мозга выделяют несколько патогенетических вариантов ишемического инсульта. Наибольшее распространение получила классификация TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), в ней выделяют следующие варианты ишемического инсульта:
• атеротромботический - вследствие атеросклероза крупных артерий, что приводит к их стенозу или окклюзии; при фрагментации атеро-склеротической бляшки или тромба развивается артерио-артериальная эмболия, также включаемая в данный вариант инсульта;

• кардиоэмболический - наиболее частыми причинами эмболического инфаркта бывают аритмия (трепетание и мерцание предсердий), клапанный порок сердца (митральный), инфаркт миокарда, особенно давностью до 3 мес;

• лакунарный - вследствие окклюзии артерий малого калибра, их поражение обычно связано с наличием АГ или СД;

• инсульт другой известной этиологии: к этой категории относятся пациенты, у которых инсульт развился вследствие более редких причин, таких как неатеросклеротические васкулопатии, дис-секция артерии, мигрень, тромбофилии и т.д.;

• инсульт неизвестной этиологии: к данной группе относятся пациенты с неустановленной причиной ишемического инсульта, а также пациенты с двумя или более возможными причинами инсульта, когда врач не может поставить окончательный диагноз.

По тяжести поражения в качестве особого варианта выделяют малый инсульт, имеющаяся при нем неврологическая симптоматика регрессирует в течение первых 21 дня заболевания.

В остром периоде инсульта по клиническим критериям выделяют легкий, средней тяжести и тяжелый ишемический инсульт.

В зависимости от динамики неврологических расстройств выделяют инсульт в развитии («инсульт в ходу» - при нарастании неврологической симптоматики) и завершенный инсульт (при стабилизации или обратном развитии неврологических расстройств).

Существуют различные подходы к периодизации ишемического инсульта.

С учетом эпидемиологических показателей и современных представлений о применимости при ишемическом инсульте тромболитических препаратов можно выделить следующие периоды ишемического инсульта:

• острейший период - первые 3 сут, из них первые 4,5 ч определяют как терапевтическое окно (возможность использования тромболитических препаратов для системного введения);

• острый период - до 28 сут. Ранее этот период определяли до 21 сут; соответственно в качестве критерия диагностики малого инсульта пока сохраняется регресс симптоматики до 21-го дня заболевания;

• ранний восстановительный период - до 6 мес;

• поздний восстановительный период - до 2 лет;

• период остаточных явлений - после 2 лет.

12.2.1.5. ЭТИОЛОГИЯ

В связи с тем, что ишемический инсульт не рассматривают как отдельное заболевание, для него невозможно определить единый этиологический фактор. Выделяют факторы риска, ассоциированные с повышенной частотой развития ишемического инсульта. Их

можно разделить на немодифицируемые (возраст, пол, наследственная предрасположенность, врожденные особенности строения магистральных артерий головы и виллизиева круга, климатические особенности) и модифицируемые (АГ любого происхождения, атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы, заболевания сердца, нарушения ритма, включая мерцательную аритмию, инфаркт миокарда в анамнезе, дислипопротеинемия, СД). Выделяют также факторы риска, связанные с образом жизни: табакокурение, злоупотребление алкогольными напитками, избыточную массу тела, низкий уровень физической активности, неправильное питание (в частности, недостаточное потребление фруктов и овощей, избыточное употребление термически обработанных жирных продуктов), длительное психоэмоциональное напряжение или острый стресс.

12.2.1.6. ПАТОГЕНЕЗ

Острая фокальная ишемия мозга вызывает определенную последовательность молекулярно-биохи-мических изменений в веществе мозга, способных привести к тканевым нарушениям, заканчивающимся гибелью клеток (инфарктом мозга). Характер изменений зависит от величины снижения мозгового кровотока, длительности этого снижения, а также от чувствительности вещества мозга к ишемии.
В норме мозговой кровоток составляет 50-55 мл крови на 100 г вещества мозга в минуту. Умеренное снижение кровотока сопровождается селективной экспрессией генов и изменением процессов синтеза белка. Более выраженное снижение кровотока (до 30 мл на 100 г/мин) сопровождается активацией анаэробного гликолиза и развитием лактат-ацидоза.

При снижении мозгового кровотока до 20 мл на 100 г/мин развивается глутаматная эксайтотоксич-ность и увеличивается содержание внутриклеточного кальция, что запускает механизмы структурного повреждения мембран и других внутриклеточных образований.

При значительной ишемии (до 10 мл на 100 г/мин) происходит аноксическая деполяризация мембран, гибель клеток обычно наступает в течение 6-8 мин.

Помимо некроза клеток в очаге ишемического поражения происходит гибель клеток по типу апопто-за, для реализации которого существуют определенные клеточные механизмы, включающие несколько уровней внутриклеточной регуляции (в настоящее время их активно изучают).

При умеренном снижении мозгового кровотока отмечают увеличение степени экстракции кислорода из артериальной крови, в связи с чем может сохраняться обычный уровень потребления кислорода в веществе мозга, несмотря на имеющееся снижение мозговой перфузии, выявляемое методами нейровизуализации. Следует также отметить, что снижение мозгового кровотока может иметь вторичный характер и отражать уменьшенную потребность клеток мозга в энергии при первичном

снижении их активности, в частности при некоторых фармакологических и токсических воздействиях на мозг.

Степень снижения мозгового кровотока и его длительность в сочетании с факторами, влияющими на чувствительность мозга к гипоксическому повреждению, определяют степень обратимости тканевых изменений на каждом этапе патологического процесса. Зону необратимого повреждения называют ядром инфаркта, зону ишемического поражения обратимого характера обозначают термином «пенумбра» (ише-мическая полутень). Пенумбра отмечается у большинства больных в первые часы острой ишемии головного мозга. Пенумбра гетерогенна и динамична в объеме и времени. Один из важнейших показателей пенумбры, определяющий потенциальную эффективность лечения, - время ее существования. В большинстве случаев это время исчисляется несколькими (4-6) часами. С течением времени, в первую очередь вследствие сочетанного повышения энергозатрат на поддержание метаболизма жизнеспособной ткани, снижения локального кровотока и локальных метаболических нарушений, обратимые изменения переходят в необратимые, то есть соответствующие участки пенумбры переходят в ядро инфаркта.

Может также существовать зона олигемии, в ней сохраняется баланс между тканевыми потребностями и процессами, обеспечивающими эти потребности, несмотря на снижение мозгового кровотока. Эту зону не относят к пенумбре, так как она может существовать неопределенно долгое время, не переходя в ядро инфаркта.

12.2.1.7. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая симптоматика при ишемическом инсульте разнообразна и зависит от локализации и объема очага поражения головного мозга. Наиболее частой локализацией очага инфаркта мозга бывает каротидный (80-85%), реже - вертебрально-бази-лярный бассейн (15-20%).

Инфаркты в бассейне кровоснабжения средней мозговой артерии

Особенность бассейна кровоснабжения средней мозговой артерии - наличие выраженной системы коллатерального кровообращения. При окклюзии проксимального отдела средней мозговой артерии (сегмент M1) может возникать субкортикальный инфаркт, в то время как корковая область кровоснабжения остается непораженной при достаточном кровотоке по менингеальным анастомозам. При отсутствии данных коллатералей может развиваться обширный инфаркт в области кровоснабжения средней мозговой артерии.

При инфаркте в области кровоснабжения поверхностных ветвей средней мозговой артерии может остро возникать девиация головы и глазных яблок в сторону пораженного полушария, при поражении доминантного полушария возможно развитие тотальной афазии и ипсилатеральной идеомоторной апрак-сии. При

поражении субдоминантного полушария развиваются контралатеральное игнорирование пространства, анозогнозия, апросодия, дизартрия.

Инфаркты головного мозга в области верхних ветвей средней мозговой артерии клинически проявляются контралатеральным гемипарезом (в основном верхних конечностей и лица) и контралатеральной гемианестезией с той же преимущественной локализацией при отсутствии дефектов полей зрения. При обширных очагах поражения могут появляться содружественное отведение глазных яблок и фиксация взора в сторону пораженного полушария. При поражениях доминантного полушария развивается моторная афазия Брока. Также часто встречают оральную апраксию и идеомоторную апраксию ипси-латеральной конечности. Инфаркты субдоминантного полушария приводят к развитию пространственного одностороннего игнорирования и эмоциональным нарушениям. При окклюзии нижних ветвей средней мозговой артерии могут развиваться двигательные нарушения, сенсорная аграфия и астереогноз. Часто обнаруживают дефекты полей зрения: контралате-ральную гомонимную гемианопсию или (чаще) верхнюю квадрантную гемианопсию. Поражения доминантного полушария приводят к развитию афазии Вернике с нарушением понимания речи и пересказывания, парафазическими семантическими ошибками. Инфаркт в субдоминантном полушарии приводит к развитию контралатерального игнорирования с сенсорным преобладанием, анозогнозии.

Для инфаркта в бассейне кровоснабжения стриа-токапсулярных артерий характерны выраженный гемипарез (или гемипарез и гемигипестезия) или гемиплегия с дизартрией или без нее. В зависимости от размеров и локализации поражения парез преимущественно распространяется на лицо и верхнюю конечность или на всю контралатеральную половину тела. При обширном стриатокапсулярном инфаркте могут развиваться типичные проявления окклюзии средней мозговой артерии или ее пиальных ветвей (например, афазия, игнорирование и гомонимная латеральная гемианопсия).
Для лакунарного инфаркта характерно развитие в области кровоснабжения одной из одиночных перфорантных артерий (одиночные стриатокапсулярные артерии). Возможно развитие лакунарных синдромов, в частности изолированных гемипареза, гемиги-пестезии, атактического гемипареза или гемипареза в сочетании с гемигипестезией. Наличие любых, даже транзиторных, признаков дефицита высших корковых функций (афазия, агнозия, гемианопсия и т.д.) позволяет достоверно дифференцировать стриатокап-сулярные и лакунарные инфаркты.

Инфаркты в бассейне кровоснабжения передней мозговой артерии

Инфаркты в бассейне кровоснабжения передней мозговой артерии встречают в 20 раз реже инфарктов в области кровоснабжения средней мозговой артерии. Наиболее частым клиническим проявлением бывают двигательные нарушения, при окклюзии

кортикальных ветвей в большинстве случаев развивается моторный дефицит в стопе и всей нижней конечности и менее выраженный парез верхней конечности с обширным поражением лица и языка. Сенсорные расстройства обычно слабо выражены, а иногда отсутствуют полностью. Возможно также недержание мочи.

Инфаркты в бассейне кровоснабжения задней мозговой артерии

При окклюзии задней мозговой артерии развиваются инфаркты затылочной и медиобазальных отделов височной доли. Наиболее частыми симптомами бывают дефекты полей зрения (контралатеральная гомонимная гемианопсия). Могут также присутствовать фотопсии и зрительные галлюцинации, особенно при поражении субдоминантного полушария. Окклюзия проксимального сегмента задней мозговой артерии (P1) может приводить к развитию инфарктов ствола мозга и таламуса, вследствие того, что эти области кровоснабжаются некоторыми из ветвей задней мозговой артерии (таламосубталамические, таламоколенчатые и задние хориоидальные артерии).

Инфаркты в вертебробазилярном бассейне кровоснабжения

Окклюзия единственной перфорирующей ветви базилярной артерии приводит к развитию ограниченного инфаркта ствола мозга, особенно в мосте и среднем мозге. Инфаркты ствола мозга сопровождаются симптомами поражения ЧН на ипсилатеральной стороне и моторными или сенсорными нарушениями на противоположной стороне тела (так называемые альтернирующие синдромы поражения ствола головного мозга). Окклюзия позвоночной артерии или ее основных пенетрирующих ветвей, отходящих от дисталь-ных отделов, может приводить к развитию латерального медуллярного синдрома (синдром Валленберга). Кровоснабжение латеральной медуллярной области также вариабельно и может осуществляться мелкими ветвями задненижней мозжечковой, передней нижней мозжечковой и базилярной артерий.

12.2.1.8. ДИАГНОСТИКА

Анамнез

При сборе анамнеза заболевания необходимо выяснить, когда точно началось нарушение мозгового кровообращения, а также скорость и последовательность возникновения тех или иных симптомов. Особое значение придают динамике общемозговых (нарушения уровня сознания, рвота, генерализованные судороги) и очаговых (двигательные, речевые, чувствительные нарушения) симптомов. Для инсульта характерно, как правило, внезапное возникновение неврологических симптомов; очаговая симптоматика бывает определяющей для диагностики острого нарушения мозгового кровообращения.

При сборе анамнеза жизни необходимо выявить возможные факторы риска инсульта - АГ, СД, мерцательную аритмию и другие нарушения сердечного ритма, атеросклероз, перенесенные сосудистые заболевания (например, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения), гиперхолестери-немию, курение и др. Необходимо также выяснить наследственный анамнез по части сосудистой патологии у родственников больного.

Физикальное обследование

Физикальное обследование больного с острым нарушением мозгового кровообращения проводят по общепринятым правилам по системам органов (дыхательная, сердечно-сосудистая, пищеварительная, мочевыделительная и др.). При оценке неврологического статуса отмечают наличие и выраженность общемозговой симптоматики (нарушения уровня сознания, ГБ, тошнота, рвота, генерализованные судороги), менингеальных симптомов и очаговой неврологической симптоматики. Для выявления последних необходима последовательная оценка функций ЧН, двигательной системы, чувствительной и координа-торной сфер, вегетативной системы и высших психических функций.

Количественная оценка выраженности неврологического дефицита у больных с инсультом возможна при применении специализированных балльных шкал, таких как шкала инсульта Национального института здоровья (NIH Stroke Scale), скандинавская шкала и др. Степень функционального восстановления больных с инсультом оценивают по индексу Бартел, модифицированной шкале Рэнкина, шкале исходов Глазго.

Лабораторные исследования

Больным с инсультом необходимо выполнить клинический анализ крови (включая количество тромбоцитов), биохимический анализ (содержание глюкозы, креатинина, мочевины, билирубина, общего белка, электролитов, КФК), коагулограмму (содержание фибриногена, АЧТВ, МНО), общий анализ мочи.

Инструментальные исследования

Основу инструментальной диагностики при инсульте составляют методы нейровизуализации, в частности КТ и МРТ. Эти методы используются для дифференциальной диагностики между инсультом и другими формами внутричерепной патологии, уточнения характера инсульта (ишемический или геморрагический) и контроля характера тканевых изменений в зоне поражения при лечении инсульта.

В остром периоде инфаркта мозга доминирующим типом тканевых изменений в зоне ишемического повреждения является цитотоксический отек, к нему обычно присоединяется и вазогенный отек при поражении микроциркуляторного русла. На

КТ-изображениях зона инфаркта мозга в течение первой недели заболевания выглядит как равномерно гиподенсивный участок, оказывающий обычно умеренный объемный эффект на окружающие структуры мозга. В большинстве случаев этот участок соответствует определенному сосудистому бассейну и имеет клиновидную форму с основанием наружу. Зона инфаркта мозга начинает визуализироваться на КТ-изображениях обычно через 10-14 ч после начала заболевания.

Наиболее ранним КТ-признаком ишемического повреждения в системе средней мозговой артерии бывает отсутствие визуализации чечевицеобразного ядра или коры островка в связи с развитием в зоне поражения цитотоксического отека мозга. При больших полушарных инфарктах мозга в течение первых часов инсульта, еще до появления гиподенсивных изменений в веществе мозга, возможно выявление локального объемного эффекта в виде сужения корковых борозд в зоне поражения и отсутствия контраста между серым и белым веществом.

В части случаев при ишемическом инсульте в качестве ранних изменений выявляют гиперденсивность участков средней, реже - задней мозговой артерии на стороне поражения, что свидетельствует о наличии тромбоза или эмболии этих сосудов. При КТ также возможно выявление различных сосудистых изменений, потенциально способных вызывать ишемические повреждения мозга: кальцификатов в атеросклероти-ческих бляшках в стенках артерий, извитости и расширения сосудов, в частности долихоэктазии сосудов вертебрально-базилярной системы, церебральных сосудистых мальформаций.

Начиная с конца первой недели в сером веществе в зоне ишемического повреждения наблюдают повышение плотности до изоденсивного, а иногда и до слабогиперденсивного состояния, что связано с развитием неовазогенеза и восстановлением кровотока. Этот феномен дает эффект затуманивания, что затрудняет выявление истинных границ зоны ишемического повреждения в подостром периоде инфаркта мозга. Но в связи с развитием неовазогенеза в этот период отмечают накопление контрастного препарата в сером веществе зоны поражения (так называемый гираль-ный тип контрастного усиления), что позволяет точно определять границы инфаркта мозга. В течение 2-й недели инфаркта мозга обычно регрессирует положительный эффект объемного воздействия, а позже начинает проявляться эффект утраты вещества мозга. Через 1,5-2 мес на КТ-изображениях выявляют гипо-денсивные изменения, соответствующие формирующейся постинфарктной кисте.

При КТ хорошо выявляется геморрагическая трансформация в зоне острого ишемического повреждения по типу пропитывания кровью вещества мозга или в виде формирования гематомы. Соответственно наблюдают умеренно выраженные или выраженные гиперденсивные изменения в зонах геморрагической трансформации.

МРТ-изменения при инфаркте мозга возникают раньше КТ-изменений. На Т2-взвешенных изображениях повышение сигнала при инфаркте мозга наблюдают в целом на несколько часов раньше, чем гиподенсивные изменения на КТ-изображениях, что связано с высокой чувствительностью Т2-взвешенных изображений к повышению содержания воды в веществе мозга. На Т1-взвешенных изображениях снижение сигнала в зоне инфаркта мозга умеренное и для диагностики малоинформативное. Но для геморрагической трансформации повышение сигнала на Т1-взвешенных изображениях, связанное с появлением метгемоглобина во внеклеточном пространстве, бывает основным диагностическим критерием. Этот признак начинает выявляться через 5-7 дней после развития геморрагической трансформации и сохраняется в течение нескольких недель, когда КТ признаки данного осложнения инфаркта мозга уже регрессируют.
Наряду с изменением интенсивности сигнала на МР изображениях при инфаркте мозга появляется и нарастает объемный эффект, проявляющийся сглаженностью рисунка борозд и извилин мозга, сдавлением наружных и внутренних ликворных пространств. Эти изменения при МРТ выявляются более точно по сравнению с КТ в связи с возможностью получения изображений в различных проекциях.

В процессе организации инфаркта мозга наблюдают 2 основных типа тканевых изменений в зоне поражения: формирование кистозных полостей, заполненных ликвороподобной жидкостью (кистозная трансформация), и пролиферацию глии (глиозная трансформация). Дифференцировка данных типов тканевых изменений затруднена как на КТ-изображениях, так и на обычных Т2- и Т1-взвешенных изображениях, поскольку в участках глиозной трансформации общее содержание воды также повышено, хотя и в меньшей степени, чем в постинфарктных кистах.

На изображениях, полученных при использовании режима с подавлением сигнала свободной воды (Fluid Attenuated Inversion Recovery - FLAIR), участки глиозной трансформации имеют высокий сигнал, так как вода в клетках глии связанная; в отличие от этого постинфарктные кисты будут гипоинтенсивны-ми, так как они в основном содержат свободную воду. Использование данного режима позволяет определять соотношение двух указанных типов тканевых изменений в зоне хронического инфаркта мозга и, соответственно, изучать влияние на них различных факторов, в том числе терапевтических воздействий.

Использование КТили МР-ангиографии позволяет выявлять окклюзии и стенозы церебральных и экстрацеребральных сосудов при ишемическом инсульте, а также оценивать варианты строения виллизиева круга и других сосудистых структур.

В последние годы в клиническую практику внедряются методы оценки мозгового кровотока на основе не только КТ, но и МР технологий. Оба метода основаны на болюсном введении соответствующего контрастного препарата и позволяют получать

КТ перфузионные и МРТ изображения, взвешенные по различным параметрам мозговой перфузии (относительный региональный мозговой кровоток, время транзита крови, объем крови в веществе мозга). Эти методы позволяют выявлять участки гипоперфузии мозга, что весьма важно при острых нарушениях мозгового кровообращения.

Эффективным при сосудистых поражениях мозга является режим МРТ исследования, позволяющий получать диффузионно-взвешенные изображения. Развитие цитотоксического отека при остром ишеми-ческом поражении мозга сопровождается переходом молекул воды из внево внутриклеточное пространство, что приводит к уменьшению скорости их диффузии. Это проявляется на диффузионно-взвешен-ных МРТ-изображениях в виде повышения сигнала. Подобные гиперинтенсивные изменения обычно свидетельствуют о развитии необратимых структурных повреждений вещества мозга и проявляются в зоне инфаркта уже в первые минуты развития последнего.

Использование диффузионно-взвешенных и пер-фузионных МР изображений позволяет решать диагностические задачи, которые невозможно решить при использовании других методов КТ и МРТ. На перфузионных МР-изображениях выявляют участки гипоперфузии мозга. Сопоставление распространенности данных изменений с величиной гиперинтенсивных участков на диффузионно-взвешенных изображениях позволяет дифференцировать зону необратимых ишемических повреждений вещества мозга от пенумбры - зоны гипоперфузии с потенциально обратимыми тканевыми изменениями.

Современный уровень развития КТ- и МРТ-методов диагностики дает возможность успешно решать большинство диагностических задач при острых нарушениях мозгового кровообращения. Использование некоторых из них в динамике позволяет контролировать течение тканевых изменений в зоне ишемическо-го повреждения, что открывает новые возможности для выбора наиболее адекватных методов терапевтического воздействия и контроля за эффективностью новых методов лечения острых нарушений мозгового кровообращения.

МРТ служит наиболее информативным методом прижизненной диагностики инфаркта мозга, визуализация острой фокальной ишемии мозга возможна уже через несколько минут после ее начала (с помощью диффузионно-взвешенных и перфузионных последовательностей). Ограничения МРТ заключаются в более длительном времени и более высокой стоимости исследования, невозможности исследования пациентов с металлическими телами в полости черепа и кардиостимуляторами. В настоящее время общепринятым стандартом при исследовании больных с острой сосудистой неврологической патологией считают предпочтительное использование КТ в первые сутки заболевания в целях дифференциальной диагностики между ишемическим поражением и геморрагическим инсультом, поскольку в это время выяв-ляемость

кровоизлияний при КТ выше, чем при МРТ, за исключением случаев использования специальных режимов исследования на высокопольных МР томографах.
Для выявления элементов крови, в частности при геморрагической трансформации инфаркта мозга, используются Т2*-взвешенные изображения на основе градиентного эхо, на которых участки с наличием деоксигемоглобина и гемосидерина имеют низкий сигнал (темные места на томограммах). Гемосидерин в зоне кровоизлияния сохраняется длительное время, и, таким образом, используя данный режим, возможна ретроспективная диагностика кровоизлияния. Эффект выявления элементов крови на Т2*-взвешенных изображениях сильно зависит от силы поля томографа: так, при увеличении силы поля в 2 раза эффект усиливается в 4 раза (квадратичная зависимость).

В последние годы получила распространение новая, еще более чувствительная методика выявления деоксигемоглобина и гемосидерина - SWI. Помимо выявления элементов крови данная методика хорошо визуализирует венозные структуры мозга, включая мелкие вены. Изучается возможность использования данной методики для оценки гипоперфузии и степени экстракции кислорода из крови.

12.2.1.9. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Ишемический инсульт необходимо дифференцировать прежде всего от внутримозговых кровоизлияний. Решающую роль играют нейровизуализирующие исследования - КТ или МРТ. Также иногда возникает необходимость в дифференциальной диагностике со следующими состояниями и заболеваниями:

• ЧМТ;

• метаболической или токсической энцефалопатией (гипоили гипергликемия, печеночная энцефалопатия, отравление алкоголем);

• эпилептическими приступами (паралич Тодда или бессудорожный приступ);

• острой гипертонической энцефалопатией;

• опухолью мозга;

• инфекционными поражениями мозга (энцефалит, абсцесс);

• РС и др.

12.2.1.10. ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Основные задачи проводимых лечебных мероприятий (медикаментозных, хирургических, реабилитационных) - восстановление нарушенных неврологических

функций, профилактика осложнений и борьба с ними, профилактика повторных нарушений мозгового кровообращения.

Показания к госпитализации

Всех пациентов с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения следует госпитализировать в блок интенсивной терапии и реанимации специализированного отделения для лечения больных с инсультом. Транспортировку осуществляют на носилках с приподнятым до 30° головным концом.

Относительные ограничения для госпитализации:

• терминальная кома;

• деменция в анамнезе с выраженной инвалидиза-цией до развития инсульта;

• терминальная стадия онкологических заболеваний.

Медикаментозное лечение

Лечение ишемического инсульта наиболее эффективно в условиях специализированного сосудистого отделения с координированным мультидисциплинарным подходом к лечению больного. В структуре больницы, имеющей специализированное отделение для лечения больных с инсультом, необходимо наличие блока интенсивной терапии и реанимации с возможностью круглосуточного выполнения КТ, ЭКГ и рентгенографии органов грудной клетки, клинического и биохимического анализов крови, УЗИ сосудов и сердца.

Наиболее эффективным бывает начало лечения в первые часы после появления первых признаков инсульта (период «терапевтического окна»).

Базисная терапия инсульта направлена на коррекцию жизненно важных функций и поддержание гомеостаза. Чем тяжелее инсульт, тем более важным является проведение базисной терапии. Она включает мониторинг основных физиологических показателей (АД, ЧСС, ЭКГ, частота дыхания, насыщение гемоглобина кислородом артериальной крови, температура тела, содержание глюкозы в крови) как минимум в первые 24 ч после начала развития инсульта вне зависимости от тяжести состояния больного, а также коррекцию и поддержание показателей гемодинамики, дыхания, водно-электролитного обмена и обмена глюкозы, коррекцию отека мозга и повышенного ВЧД, адекватную нутритивную поддержку, профилактику и борьбу с осложнениями.
В острейший период ишемического инсульта АД должно поддерживаться на цифрах, выше оптимальных для пациента: систолическое АД - на 15-25 мм рт.ст. и диастолическое АД на 5-10 мм рт ст. В большинстве случаев заболевания оптимальным АД для больных, страдающих АГ, будет 170-190/8090 мм рт.ст., а для больных без АГ в анамнезе - 150-170/80-90 мм рт.ст. В последующие дни и недели заболевания

оптимальный уровень АД подбирается индивидуально с учетом особенностей течения заболевания, состояния пациента, сопутствующих заболеваний и осложнений.

Исключение составляют случаи проведения тром-болитической терапии, сочетания инсульта с другими соматическими заболеваниями (в первую очередь с обширным инфарктом миокарда, с тяжелой формой СД с нарушением функции почек), требующими снижения АД, которое в этих ситуациях поддерживают на более низком уровне.

При стабилизации неврологического статуса возможно постепенное и осторожное снижение АД до значений, превышающих обычные для больного значения на 15-20%.

В случае необходимости снижения АД следует избегать резкого падения гемодинамики, в связи с чем недопустимо сублингвальное назначение нифе-дипина, а внутривенное болюсное введение антиги-пертензивных препаратов должно быть ограничено. Предпочтение следует отдавать пролонгированным формам антигипертензивных препаратов.

Необходимо стремиться к поддержанию нормово-лемии со сбалансированным электролитным составом плазмы крови. При наличии отека мозга возможно поддержание отрицательного водного баланса, но только в том случае, когда это не приводит к снижению АД.

Основным инфузионным раствором при лечении больных с инсультом служит 0,9% раствор натрия хлорида. Гипоосмоляльные растворы (0,45% раствор натрия хлорида, 5% раствор декстрозы) противопоказаны из-за риска увеличения отека мозга. Нецелесообразно также рутинное использование глюкозосодержащих растворов из-за риска развития гипергликемии.
Развитие как гипогликемических, так и гипер-гликемических состояний у больных с инсультом крайне неблагоприятно. Необходимо отметить, что повышение глюкозы крови в острейший период заболевания может быть обусловлено стрессовой реакцией на заболевание. Больных, страдающих СД, следует перевести на подкожные инъекции инсули-нов короткого действия. Абсолютным показанием к назначению инсулинов короткого действия считают содержание глюкозы крови >10 ммоль/л. При условии адекватного контроля гликемии исключение могут составлять пациенты в ясном сознании, без речевых нарушений и нарушений глотания, которые в состоянии продолжать прием сахароснижающих препаратов и/или инсулинов по привычным для них схемам.

В течение первых 48 ч всем пациентам с инсультом необходимо постоянное или периодическое чрескож-ное определение насыщения гемоглобина кислородом в артериальной крови. Показания к дальнейшему измерению этого и других показателей кислородного

статуса определяют индивидуально, они зависят от наличия общемозговых симптомов, проходимости дыхательных путей, нарушения газообмена в легких, состояния газотранспортной функции крови.

Рутинное использование нормоили гипербарической оксигенотерапии больным с инсультом не показано. Однако при насыщении гемоглобина кислородом в артериальной крови менее 92% проведение оксигенотерапии необходимо (начальная скорость подачи кислорода составляет 2-4 л/мин). Параллельно с этим необходим забор артериальной крови для определения газового состава и кислотно-основного состояния, а также поиск причин развития десатурации. При постепенном снижении насыщения гемоглобина кислородом в артериальной крови целесообразнее не ждать предельно допустимых значений, а немедленно приступить к поиску причин нарастающей десатурации.
Всем больным со снижением уровня сознания (8 баллов и меньше по ШКГ) показана интубация трахеи. Кроме того, интубация показана при аспирации или высоком ее риске при неукротимой рвоте и выраженном бульбарном или псевдобульбарном синдроме. Решение вопроса о необходимости ИВЛ принимают исходя из основных общих реанимационных положений. Прогноз для больных с инсультом, подвергшихся интубации, не всегда неблагоприятный.

Повышение температуры тела всегда требует поиска и лечения инфекционных или иных соматических осложнений. Одним из дополнительных направлений ведения больных в этих случаях может быть коррекция температуры тела, которая показана при гипертермии выше 37,5 °С. Особенно важно контролировать и корригировать температуру тела у пациентов с нарушенным сознанием, так как гипертермия увеличивает размер инфаркта и отрицательно влияет на клинический исход. Возможно применение НПВС (например, парацетамола), а также физических методов снижения температуры (лед на магистральные сосуды и область печени, оборачивание холодной простыней, растирание спиртом, применение специальных установок и др.).

Все больные со сниженным уровнем бодрствования, наличием клинических (симптом Мондонези, скуловой симптом Бехтерева) или нейровизуализаци-онных признаков отека головного мозга и/или повышенного ВЧД должны находиться в постели с приподнятым до 30° головным концом (без сгибания шеи!). У этой категории больных должны быть исключены или сведены к минимуму эпилептические приступы, кашель, двигательное возбуждение и боль. Введение гипоосмоляльных растворов противопоказано!

При появлении и/или нарастании расстройств сознания вследствие развития первичного или вторичного поражения ствола головного мозга показано введение осмотических препаратов (при иных причинах нарушения сознания необходимо прежде всего найти и устранить острые соматические заболевания и синдромы).

Вводят маннитол в дозе 0,5-1,0 г/кг каждые 3-6 ч или 10% глицерол по 250 мл каждые 6 ч внутривенно быстро. При назначении этих препаратов необходим контроль над осмоляльностью плазмы крови. Введение осмотических диуретиков при осмоляльности, превышающей 320 мосмоль/кг, дает непредсказуемый эффект.

В качестве противоотечного средства возможно применение 3% раствора натрия хлорида по 100 мл 5 раз в сут. Для повышения онкотического давления можно использовать раствор альбумина человека (Альбумина) (предпочтение следует отдавать 20% раствору).

Введение противоотечных препаратов не должно быть профилактическим или плановым. Назначение этих препаратов всегда подразумевает ухудшение состояния больного и требует пристального клинического, мониторного и лабораторного наблюдения.

Раннее и адекватное питание больных, так же как и восполнение водно-электролитных потерь, - обязательная и ежедневная задача базисной терапии независимо от места нахождения больного (реанимация, блок интенсивной терапии или неврологическое отделение). Развитие тех или иных нарушений глотания, тяжелое течение инсульта, присоединение соматических осложнений, а также нарушения сознания являются показаниями к незамедлительному проведению энтерального зондового питания. Недостаточность вводимых энтерально сбалансированных смесей требует дополнительного назначения парентерального питания. Расчет необходимых доз нутриентов проводят с учетом физиологических потерь и метаболических потребностей организма, тем более что в острейший период церебрального инсульта возникает синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма.

Во всех случаях инсульта такое простое и рутинное мероприятие, как адекватное кормление больных, позволяет избежать множества осложнений и в конечном счете влияет на исход заболевания.

Профилактика соматических осложнений

Профилактика соматических осложнений, включая немедикаментозные методы лечения, предусматривает мероприятия по уходу за больными, оценку и коррекцию функции глотания, профилактику и лечение инфекционных осложнений (пролежни, пневмония, инфекции мочевыводящих путей и др.).
Наиболее частые осложнения инсульта - пневмония, урологические инфекции, тромбоз глубоких вен голени и тромбоэмболия легочной артерии. Однако наиболее действенные мероприятия по предупреждению этих осложнений весьма просты.

В настоящее время доказано, что подавляющее большинство пневмоний при инсульте возникает в результате тех или иных нарушений глотания и микроаспираций. Следовательно, тестирование и раннее выявление нарушений глотания -

первоочередная задача. Недопустим пероральный прием жидкостей больными, у которых нарушено глотание, - для облегчения проглатывания необходимо вводить загустители.

При любом введении пищи или лекарственных препаратов (независимо от способа введения - перо-рально или через зонд) пациент должен находиться в полусидячем положении в течение 30 мин после кормления. Санацию ротовой полости проводят после каждого приема пищи.

Катетеризацию мочевого пузыря выполняют строго по показаниям с соблюдением правил асептики, так как большинство внутрибольничных инфекций мочевых путей связано с применением постоянных катетеров. Мочу собирают в стерильный мочеприемник. При нарушении пассажа мочи по катетеру промывание его недопустимо, так как это способствует развитию восходящей инфекции. В таком случае необходима замена катетера.

Для профилактики тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии или на постельном режиме, следует использовать специальный компрессионный трикотаж, обеспечивающий адекватный венозный отток в покое в круглосуточном режиме (до проведения механической компрессии необходимо проведение УЗ-оценки состояния венозного русла для исключения наличия внутрисосу-дистых тромбов); механические способы профилактики тромбоза глубоких вен особенно актуальны, когда применение антикоагулянтов невозможно из-за высокого риска кровотечений. При восстановлении физической активности, а также у пациентов, исходно сохраняющих достаточный уровень двигательной активности, следует использовать обычный лечебный или профилактический трикотаж. Целесообразно использование инструментальных способов (перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей, в некоторых случаях - венозный насос для стопы) на протяжении всего периода нахождения пациента на постельном режиме. Ранняя активизация и раннее прекращение постельного режима являются одним из условий успешной профилактики венозного тромбоза, которые должны практиковаться во всех случаях, когда это возможно. Медикаментозные средства для профилактики тромбоэмболии включают раннюю гидратацию, применение подкожно низких доз гепарина (5000 ЕД дважды в день) или низкомолекулярных гепаринов, начиная со 2-х суток заболевания в сочетании с ацетилсалициловой кислотой 325 мг в течение всего периода обездвиженности.

Специфическое (дифференцированное) лечение

Специфическое (дифференцированное) лечение при ишемическом инсульте состоит в проведении реперфузионной (тромболитической, антиагрегант-ной, антикоагулянтной) и нейропротективной терапии.

В настоящее время фибринолитические препараты I поколения [например, стрептокиназа, фибриноли-зин (человека)] для лечения ишемического инсульта не применяют, поскольку во всех исследованиях с применением этих препаратов была показана высокая частота геморрагических осложнений, приводящая к достоверно более высоким показателям летальности по сравнению с больными, получавшими плацебо.

Для системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте в настоящее время используют алтеплазу, которая показана в течение первых 4,5 ч после начала развития инсульта у больных в возрасте от 18 лет и старше (после 80 лет - с осторожностью).

Противопоказания к проведению системного тром-болизиса с помощью алтеплазы следующие:

• позднее начало лечения (более 4,5 ч после появления первых симптомов инсульта);

• признаки внутричерепного кровоизлияния или размер гиподенсивного очага более трети бассейна средней мозговой артерии при КТ;

• малый неврологический дефицит или значительное клиническое улучшение перед началом тромболизиса, а также тяжелый инсульт;

• систолическое АД более 185 мм рт.ст. и/или диа-столическое выше 105 мм рт.ст.

При системном тромболизисе алтеплазу вводят в дозе 0,9 мг/кг (максимальная доза - 90 мг), 10% всей дозы вводят в виде болюса внутривенно струйно в течение 1 мин, оставшуюся дозу - внутривенно капельно в течение 1 ч.

Внутриартериальная тромболитическая терапия, проводимая под контролем рентгеновской ангиографии, позволяет снизить дозу тромболитика и тем самым уменьшить количество геморрагических осложнений. Другое бесспорное преимущество вну-триартериального тромболизиса - возможность его применения в пределах 6-часового «терапевтического окна».
Одно из перспективных направлений реканализа-ции - хирургическое удаление тромба (эндоваску-лярная экстракция или иссечение). Основными показаниями для проведения механической тромбэктомии являются окклюзия интракраниальных отделов внутренней сонной артерии или окклюзия ствола средней мозговой артерии. Результаты рандимизированных исследований в Северной Америке и Европе показывают высокую эффективность этого метода, в том числе в первые 6 ч заболевания. Ряд исследований указывает, что данный метод может рассматриваться как метод выбора при отсутствии эффекта после внутривенного тромболизиса.

Если провести тромболизис или механическое удаление тромба невозможно, пациентам с ишемическим инсультом как можно раньше назначают

ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 100-300 мг. Раннее назначение препарата уменьшает частоту возникновения повторных инсультов на 30% и 14-дневную летальность на 11%.

Положительное влияние прямых антикоагулянтов у больных с инсультом в настоящее время не доказано. В связи с этим препараты гепарина не используют как стандартное средство для лечения больных со всеми патогенетическими типами инсульта. Однако выделены ситуации, при которых назначение препаратов гепарина считают оправданным: прогреди-ентное течение атеротромботического инсульта или рецидивирующие ТИА, кардиоэмболический инсульт, симптомная диссекция экстракраниальных артерий, тромбоз венозных синусов, дефицит протеинов С и S.

При применении гепаринов необходимы отмена принимаемых антиагрегантов, контроль АЧТВ (строго обязателен при внутривенном введении гепарина) и более жесткий контроль за гемодинамикой. Ввиду АТ III зависимых эффектов нефракционированно-го гепарина при его назначении следует определять активность АТ III и вводить свежезамороженную плазму или другие донаторы АТ III в случае необходимости.
Применение изоили гиперволемической гемоди-люции также не нашло подтверждения в рандомизированных исследованиях. Нужно учитывать, что величина гематокрита должна находиться в пределах общепринятых нормальных значений, так как превышение последних нарушает реологию крови и способствует тромбообразованию.

Нейропротекция (цитопротекция) может стать одним из наиболее приоритетных направлений терапии, так как раннее их использование возможно уже на догоспитальном этапе, прежде чем будет выяснен характер нарушений мозгового кровообращения.

Одним из средств нейропротекции, блокирующим NMDA-зависимые каналы потенциалзависимым способом, служат ионы магния. Согласно данным международного исследования, применение магния сульфата в дозе 65 ммоль/сут позволяет достоверно увеличить долю больных с хорошим неврологическим восстановлением и уменьшить частоту неблагоприятных исходов при ишемическом инсульте. Естественным тормозным нейротрансмиттером служит аминокислота глицин, обладающая метаболической активностью, способностью связывать альдегиды и кетоны и уменьшать выраженность последствий оксидантного стресса. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что сублинг-вальное применение 1,0-2,0 г глицина в сутки в первые дни инсульта обеспечивает противоишемическую защиту мозга у больных с различной локализацией и тяжестью сосудистого поражения, положительно влияет на клинический исход заболевания, способствует достоверно более полному регрессу

очагового неврологического дефицита, обеспечивает статистически значимое снижение показателя 30-дневной летальности.

В качестве антигипоксанта-антиоксиданта, обладающего выраженным нейропротективным действием, может быть использован этилметилгидроксипиридина сукцинат. В результате рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования было выявлено опережающее восстановление нарушенных функций и лучшее функциональное восстановление больных при назначении препарата в дозе 300 мг начиная с первых 6-12 ч от начала развития первых симптомов инсульта по сравнению с плацебо.
Фармакологические эффекты инозин + никотина-мид + рибофлавин + янтарной кислоты обусловлены комплексным воздействием входящих в состав препарата компонентов. *Янтарная кислота* - эндогенный внутриклеточный метаболит цикла Кребса, выполняющий в клетках организма универсальную энер-госинтезирующую функцию, стимулирует аэробный гликолиз и синтез АТФ в клетках, улучшает тканевое дыхание за счет активации транспорта электронов в митохондриях. *Рибофлавин* (витамин B_2) является флавиновым коферментом (ФАД), активирующим сукцинатдегидрогеназу и другие окислительно-восстановительные реакции цикла Кребса.*Никотинамид* (витамин PP) в клетках активирует никотинамид-зависимые ферменты цикла Кребса, необходимые для клеточного дыхания и стимуляции синтеза АТФ. *Инозин* обладает способностью активировать ряд ферментов цикла Кребса, стимулируя синтез ключевых ферментов-нуклеотидов. Все компоненты являются естественными метаболитами организма и стимулируют тканевое дыхание.

Важное направление нейропротективной терапии - применение препаратов с нейротрофическими и ней-ромодуляторными свойствами. Низкомолекулярные нейропептиды свободно проникают через ГЭБ и оказывают многостороннее действие на ЦНС, что сопровождается высокой эффективностью и выраженной направленностью действия при условии их очень малой концентрации в организме. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контро-лируемого исследования метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина (синтетический аналог адренокортикотропного гормона) показали, что препарат (в дозе 12-18 мкг/кг в сут в течение 5 дней) оказывает положительные эффекты на течение заболевания, приводит к достоверному снижению показателей 30-дневной смертности, улучшению клинического исхода и функционального восстановления больных.
Одним из наиболее известных препаратов ней-ротрофического ряда служит церебролизин - белковый гидролизат вытяжки из головного мозга свиней. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании церебролизина при ишемическом инсульте, в которое были включены 148 больных, установлено, что при применении высоких (50 мл) доз препарата отмечают достоверно

более полный регресс двигательных нарушений к 21-м суткам и через 3 мес от начала заболевания, а также улучшение когнитивных функций, что способствует достоверно более полной степени функционального восстановления.

В аналогичном плацебо-контролируемом исследовании была показана достоверная эффективность отечественного полипептидного препарата полипептиды коры головного мозга скота - гидролизата вытяжки из коры головного мозга молодых телят и свиней. Полипептиды коры головного мозга скота вводят внутримышечно по 10 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. Максимальный эффект наблюдается к 11-му дню лечения: отчетливо регрессируют когнитивные и двигательные нарушения, особенно связанные с ишемией корковых структур головного мозга.

Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) является донатором холина для синтеза ацетилхолина, незаменимым метаболитом для синтеза мембранных фос-фолипидов, ингибирует глутамат-индуцированный апоптоз и усиливает механизмы нейропластичности. Показано преимущество применения цитиколина в отношении снижения инвалидности у пациентов с умеренным и тяжелым неврологическим дефицитом, если лечение было начато в течение 24 ч после появления симптомов. Применение цитиколина снижает долгосрочную смертность и частоту инвалидизации с увеличением количества положительных результатов лечения.

Производные холина (холина альфосцерат) способствуют улучшению передачи импульсов в холи-нергических нейронах, оказывают положительное влияние на эластичность мембран нервных клеток, нейротрансмиссию, функцию рецепторов, усиливают регенераторно-репаративные процессы, способствуя восстановлению нарушенных функций.

Не рекомендованы к применению в острейшем и остром периоде ишемического инсульта препараты, способствующие истощению нейронов или вызывающие синдром обкрадывания. К таким препаратам относятся ноотропы и сосудистые средства (пира-цетам, винпоцетин, аминофиллин, пентоксифиллин, ницерголин).

Таким образом, внедрение современных комплексных подходов к терапии ишемического инсульта (сочетание реперфузии и нейропротекции, а также ранней реабилитации на фоне выверенной базисной терапии) позволяет достичь значительных успехов в лечении таких больных.

Хирургическое лечение

Цели хирургической декомпрессии при обширных инфарктах мозга - уменьшение ВЧД, увеличение перфузионного давления и сохранение церебрального кровотока. В серии проспективных наблюдений хирургическое декомпрессионное лечение при обширном злокачественном полушарном инфаркте позволило уменьшить летальность с 80 до 30% без увеличения количества тяжело инвалидизирован-ных выживших. При

инфаркте мозжечка с развитием гидроцефалии вентрикулостомия и декомпрессия становятся операциями выбора. Как и при обширном супратенториальном инфаркте, операцию следует выполнять до развития симптомов вклинения ствола головного мозга.

12.2.1.11. ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Необходим мультидисциплинарный подход к ведению больного с инсультом, с координацией усилий не только неврологов, но и специалистов другого профиля. Всех больных с инсультом должен осмотреть терапевт (кардиолог), в экстренном порядке - при подозрении на острую сердечную патологию. Также необходима консультация офтальмолога (осмотр глазного дна). При выявлении стенозов магистральных артерий головы более 60% показана консультация сосудистого хирурга, чтобы решить вопрос о выполнении каротидной эндартерэктомии или стентирования сонных артерий. При обширном полушарном инфаркте головного мозга или инфаркте мозжечка необходима консультация нейрохирурга для решения вопроса о декомпрессионной операции.

12.2.1.12. Примерные сроки нетрудоспособности

Продолжительность стационарного лечения больного с ТИА составляет до 7 дней, с ишемическим инсультом без нарушения жизненно важных функций - 21 день, с нарушениями жизненно важных функций - 30 дней. Продолжительность листа временной нетрудоспособности - до 30 дней после начала заболевания.

12.2.1.13. ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Для больных, перенесших преходящее нарушение мозгового кровообращения или инсульт, должен быть разработан индивидуальный план вторичной профилактики с учетом имеющихся факторов риска, а также программа реабилитационных мероприятий. После выписки из стационара за больным должны наблюдать невролог, терапевт, при необходимости - кардиолог, сосудистый хирург, нейрохирург.

12.2.1.14. ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА

В настоящее время установлено, что у пациентов, выживших после инсульта, вероятность развития повторного нарушения мозгового кровообращения достигает 30%, что в 9 раз превышает таковую в общей популяции. Показано, что общий риск повторного нарушения мозгового кровообращения в первые 2 года после перенесенного инсульта составляет 4-14%, причем в течение первого месяца повторный ишемический инсульт развивается у 2-3% выживших, в первый год - у 10-16%, затем - около 5% ежегодно. Частота повторного инсульта в течение первого года различна для различных клинических вариантов инфаркта мозга: при тотальном инфаркте в каротидном бассейне она составляет 6%, при лаку-нарном - 9%, при частичном инфаркте в каротидном бассейне - 17%, при инфаркте в

вертебробазилярном бассейне - 20%. Аналогичному риску подвержены и лица, перенесшие ТИА. В первый год после них абсолютный риск инсульта составляет около 12% при популяционных исследованиях и 7% - в больничных сериях, относительный риск в 12 раз выше по сравнению с пациентами того же возраста и пола без ТИА.
Показано, что индивидуализированная вторичная профилактика инсульта уменьшает риск повторного нарушения мозгового кровообращения на 28-30%. В целом экономические затраты на профилактику инсульта значительно меньше затрат, требующихся для лечения и медико-социальной реабилитации больных, перенесших инсульт, а также их пенсионного обеспечения по инвалидности. Приведенные данные показывают, насколько важно разработать адекватную систему, предупреждающую повторные нарушения мозгового кровообращения.

Цели вторичной профилактики церебрального инсульта, основанной на индивидуальном подходе к терапевтическим мероприятиям, - уменьшить риск возникновения повторного церебрального инсульта и другой сосудистой патологии (например, инфаркт миокарда, тромбозы периферических сосудов, тромбоэмболия легочной артерии и др.), увеличить продолжительность жизни больных. Прямыми адекватными критериями, позволяющими оценить эффективность терапевтических мероприятий, считают снижение заболеваемости повторным инсультом и увеличение продолжительности жизни.

Данные многочисленных международных исследований и систематических обзоров демонстрируют, как правило, эффективность одного из направлений вторичной профилактики инсульта, в то время как наибольшего результата можно достичь при использовании комплекса профилактических мероприятий. Комплексная программа вторичной профилактики инсульта основана на принципах доказательной медицины и политерапевтическом подходе. Она включает 4 направления: антигипертензивную (диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II), антитромботическую (антиагреганты, пероральные антикоагулянты), гиполипидемическую терапию (статины), а также хирургическое лечение при стенозах каротидных артерий (каротидная эндатерэктомия или стентирование).

На сегодняшний день определены следующие подходы ко вторичной профилактике инсульта:

• индивидуальный выбор программы профилактических мероприятий в зависимости от факторов риска, типа и клинического варианта перенесенного инсульта, сопутствующих заболеваний;

• комбинация различных терапевтических воздействий;

• непрерывность и длительность профилактического лечения.

Критерии, определяющие выбор стратегии вторичной профилактики церебрального инсульта, следующие:

• индивидуальные факторы риска инсульта;

• патогенетический тип инсульта, как настоящего, так и перенесенных ранее;

• результаты инструментального и лабораторного обследования, включающего оценку состояния магистральных артерий головы и внутримозго-вых сосудов, сердечно-сосудистой системы, реологических свойств крови и гемостаза, глюкозы крови;

• сопутствующие заболевания и их терапия;

• безопасность, индивидуальная переносимость и противопоказания к применению того или иного лекарственного средства.

Индивидуальную вторичную профилактику инсульта следует начинать в условиях стационара со 2-3-го дня заболевания. Если вторичная профилактика не была рекомендована в стационаре или больной находился на лечении дома, подбор терапии осуществляет невролог в поликлинике на основании дополнительного обследования (если таковое не было проведено ранее), включающего ЭКГ, при необходимости холтеровское мониторирование (для исключения преходящих нарушений ритма и выявления фибрилляции предсердий), а также УЗ-методов (для определения степени стеноза магистральных артерий головы) и исследование липидного спектра крови (для определения гиперлипидемии). Наблюдение за пациентом после подбора терапии осуществляет в условиях поликлиники врач общей практики с частотой 1 раз в 3 мес в течение первого года, а в дальнейшем - каждые полгода. Во время визитов оценивают состояние пациента и анализируют все, что произошло со дня последнего визита (сосудистые нарушения, госпитализации, побочные явления).

Антигипертензивная терапия

Повышенное АД - важнейший фактор риска развития церебрального инсульта. Снижение АД при проведении антигипертензивной терапии достоверно уменьшает риск развития повторных острых нарушений мозгового кровообращения. Говоря о антигипер-тензивной терапии как о профилактике повторных инсультов, следует помнить, что речь идет не только о снижении АД до целевого уровня у пациентов с АГ, но и о дополнительном действии антигипертензивных препаратов, препятствующих дальнейшему ремодели-рованию и гипертрофии сосудистой стенки, прогрес-сированию атеросклеротического повреждения. Ряд рандомизированных исследований указывает, что в целом на сегодняшний день наиболее эффективно из всех антигипертензивных препаратов предупреждают повторные нарушения мозгового кровообращения некоторые ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотезина II, которые могут сочетаться с

диуретиками. В то же время важно отметить, что подбор антигипертензив-ных препаратов должен проводиться с учетом индивидуальных особенностей факторов риска и течения АГ.

Рекомендации

• Снижение АД рекомендуется для профилактики ишемического инсульта и других сосудистых заболеваний (уровень доказательности I), при этом снижение АД целесообразно и при отсутствии АГ (уровень доказательности IIa).

• Оптимальный уровень АД индивидуален; следует постепенно снизить АД на 10/5 мм рт.ст. и достигнуть нормальных значений АД - ниже 140/90 мм рт.ст., в случае СД и почечной недостаточности - 130/80 мм рт.ст. (уровень доказательности IIa). У больных, имеющих существенный стеноз (сужение более 70% диаметра) или окклюзию сонных артерий, целесообразен более высокий уровень систолического АД.

• Несмотря на отсутствие убедительных доказательств, у пациентов, имеющих риск развития гемодинамического инсульта вследствие окклю-зирующего или тяжелого стенозирующего поражения сонных артерий или артерий вертеброба-зилярного бассейна, не следует чрезмерно снижать АД (уровень доказательности II).

• В качестве препаратов, контролирующих АД, могут быть использованы различные классы антигипертензивных средств с учетом индивидуальных особенностей, однако препаратами выбора для вторичной профилактики повторного инсульта следует считать антигипертензивные препараты из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов ангио-тензин-рениновых рецепторов (уровень доказательности I).

• Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина уменьшают частоту повторных нарушений мозгового кровообращения не только у больных-гипертоников, но и у нормотоников в связи с дополнительными ангиопротективными, анти-атерогенными и органопротективными свойствами этих препаратов (уровень доказательности I).

• Немедикаментозное влияние на АГ должно включать отказ от курения, ограничение приема поваренной соли, снижение избыточной массы тела, оптимизацию уровня физической активности, ограничение употребления алкоголя, уменьшение действия хронических стрессов, которые сами по себе могут вести к повышению АД (уровень доказательности II).

Антитромботическая терапия

Антитромботическая терапия включает назначение антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов. **Антиагрегантная терапия**

Важную роль в патогенезе острых нарушений мозгового кровообращения отводят атеротромбозу и изменениям реологических свойств крови, в том числе повышению агрегационной способности тромбоцитов и эритроцитов. Повышенная агрегацион-ная активность тромбоцитов и массивное образование тромбоксана A_2, выявляемые при атеротромбо-зе магистральных сосудов головы, можно считать адекватными маркерами гемостатической активации, характерной как для тромбообразования, так и для атерогенеза. В резидуальном периоде инсульта снижается атромбогенный резерв сосудистого эндотелия (то есть острое нарушение мозгового кровообращения), оказывая существенное влияние на гемостатический потенциал крови и сосудистую систему головного мозга, что может усугубить процесс истощения атром-богенного потенциала сосудистой системы, способствуя тем самым прогрессированию атеротромбоза.
Систематизированный обзор исследований анти-агрегантов показал четкие доказательства преимущества антитромботической терапии: длительный прием антиагрегантных средств уменьшает риск серьезных сосудистых эпизодов (например, инфаркт миокарда, инсульт, сосудистая смерть) на 25%. Исследования, оценивающие антитромботическую терапию у больных, в анамнезе которых отмечены инсульт или ТИА, показали, что эта терапия уменьшает 3-годичный риск серьезных сосудистых эпизодов с 22 до 18%, что эквивалентно предотвращению 40 случаев серьезных сосудистых эпизодов на 1000 леченых больных (то есть необходимо пролечить антиагрегантными препаратами 25 человек из группы высокого риска в течение 3 лет, чтобы избежать одного сосудистого эпизода).

Преимущества антитромботической терапии доказаны в различных мультицентровых исследованиях. Метаанализ данных рандомизированных исследований, изучавших, насколько эффективно различные антиагрегантные средства и их комбинации предотвращают развитие повторных нарушений мозгового кровообращения, показал, что они обладают приблизительно одинаковым профилактическим действием. Спектр препаратов с антиагрегантным действием довольно широк, что позволяет каждому больному подобрать оптимальное лечебное средство, учитывая индивидуальные особенности центральной и церебральной гемодинамики, сосудистой реактивности, состояния сосудистой стенки. При отборе больных необходимо учитывать факторы риска развития повторного инсульта у конкретного пациента (наличие АГ, СД, патологии сердца и др.) и результаты обследования с применением дополнительных методов. Поскольку эффекты используемых антитромбо-тических средств значительно не различаются, в основе выбора препарата должны лежать его безопасность, отсутствие побочных действий, а также особенности гемостаза у конкретного больного.
На сегодняшний день в профилактике повторных нарушений мозгового кровообращения наиболее

изучена эффективность ацетилсалициловой кислоты, дипиридамола и клопидогрела.

• **Ацетилсалициловая кислота** - наиболее широко применяемый среди антиагрегантов препарат. Основной механизм действия ацетилсалициловой кислоты - инактивация фермента циклооксигеназы, в результате чего нарушается синтез простагландинов, простациклинов и происходит необратимое нарушение образования тромбоксана A_2 в тромбоцитах. Препарат назначают в дозе 75-100 мг/сут (1 мг/кг), выпускают со специальной кишечнорастворимой оболочкой или в виде комбинированного препарата с антацидным компонентом.

• **Дипиридамол,** относимый к производным пиримидина и обладающий, главным образом, антиагрегантным и сосудистым действием, - второй препарат, применяемый для вторичной профилактики инсульта. Дипиридамол - конкурентный ингибитор аденозиндезаминазы и аде-ниловой фосфодиэстеразы, который повышает содержание аденозина и циклического адено-зинмонофосфата в тромбоцитах и гладкомышеч-ных клетках сосудистой стенки, предотвращая инактивацию этих веществ. Дипиридамол назначают в дозе 75-225 мг/сут.

• **Клопидогрел -** селективный неконкурентный антагонист рецепторов тромбоцитов к АДФ, обладающий антитромботическим эффектом за счет прямого необратимого угнетения связывания АДФ со своими рецепторами и последующего предупреждения активации комплекса GP IIb/IIIa.

Комбинация дипиридамола замедленного высвобождения 200 мг и 25 мг ацетилсалициловой кислоты назначается 2 раза в сутки, имеет незначительное преимущество над ацетилсалициловой кислотой. Эта комбинация не эффективнее приема одного клопи-догрела.

Рекомендации

• Чтобы предупредить повторное нарушение мозгового кровообращения, нужно проводить адекватную антиагрегантную терапию (уровень доказательности I).
• Ацетилсалициловая кислота в дозе 75-325 мг/ сут (1 мг/кг массы) эффективно уменьшает риск повторных церебральных инсультов (уровень доказательности I). Частота желудочно-кишечных кровотечений при терапии ацетилсалициловой кислотой дозозависима, низкие дозы препарата безопасны (уровень доказательности I).

• Дипиридамол в дозе 75-225 мг/сут наряду с ацетилсалициловой кислотой эффективен в отношении вторичной профилактики ишеми-ческих нарушений (уровень доказательности I). Он может быть препаратом выбора у больных с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты (уровень доказательности II).

• Комбинация ацетилсалициловой кислоты (50 мг) и дипиридамола замедленного высвобождения (150 мг) эффективнее, чем прием только ацетилсалициловой кислоты, предотвращает повторное нарушение мозгового крово-

обращения (уровень доказательности I). Это сочетание можно рекомендовать в качестве терапии выбора (уровень доказательности I).

• Клопидогрел в дозе 75 мг/сут достоверно более эффективен, чем ацетилсалициловая кислота, для профилактики сосудистых нарушений (уровень доказательности I). Его можно назначать как первый препарат выбора больным при непереносимости ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола (уровень доказательности IV), а также пациентам высокого риска (при ише-мической болезни сердца и/или атеротромбо-тическом поражении периферических артерий, сахарном диабете) (уровень доказательности II).

• Комбинация ацетилсалициловой кислоты (50 мг) и клопидогрела (75 мг) эффективнее, чем монотерапия этими препаратами, предотвращает повторный инсульт. Однако риск возникновения угрожающих жизни кровотечений в 2 раза превышает таковой при монотерапии клопидогрелем или ацетилсалициловой кислотой (уровень доказательности I).

• Пациентам, не имеющим кардиальных источников эмболии и перенесшим повторный инсульт на фоне лечения ацетилсалициловой кислотой, прием антикоагулянтов (варфарин) пользы не приносит (уровень доказательности I).

Антикоагулянтная терапия

Причиной каждого шестого ишемического инсульта бывают тромбоэмболии из полостей сердца. Мерцательная аритмия - главная причина тромбо-эмболических инсультов, риск повторного нарушения мозгового кровообращения при этом составляет 12% в год. Для долговременной вторичной профилактики после перенесенных ТИА и ишемического инсульта у больных с мерцательной аритмией используют антикоагулянтные препараты. При этом средством выбора становятся непрямой антикоагулянт варфа-рин, показавший свою эффективность при первичной профилактике сосудистых нарушений у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений, и новые пероральные антикоагулянты, которые не уступают по эффективности варфарину, но имеют более низкую частоту внутричерепных кровотечений (IA). Было проведено несколько крупнейших рандомизированных клинических исследований, определивших тактику антитромботической терапии у больных с мерцательной аритмией, которые перенесли ишеми-ческий инсульт, и доказавших превосходство антикоагулянтов перед ацетилсалициловой кислотой.

Рекомендации

• Для оценки риска инсульта при неклапанной ФП рекомендуется использовать шкалу CHA2DS2-VASc (уровень доказательности I).

• Для оценки риска кровотечений следует рассматривать применение шкалы HAS-BLED, где количество баллов >3 указывает на высокий риск, требующий соблюдения осторожности и регулярного контроля после начала анти-тромботической терапии как с использованием пероральных антикоагулянтов, так и анти-тромбоцитарной терапии (уровень доказательности II).
• Варфарин служит эффективным препаратом профилактики повторного нарушения мозгового кровообращения у пациентов с неклапанной мерцательной аритмией (уровень доказательности I).

• Целевые значения МНО, обеспечивающие надежную профилактику ишемических проявлений, соответствуют 2,0-3,0 (уровень доказательности I). Отмечены высокие показатели смертности и серьезных кровотечений у пациентов с чрезмерной гипокоагуляцией (МНО >3,0) (уровень доказательности I).

• В настоящее время нет убедительных данных об эффективности варфарина в профилактике некардиогенных ишемических инсультов (уровень доказательности I).

• Если пациенту с ФП рекомендуется прием перо-ральных антикоагулянтов, но антагонисты витамина K в подобранной дозе (МНО 2-3) нельзя использовать из-за трудностей поддержания терапевтического уровня антикоагуляции, побочных эффектов антагонистов витамина K или невозможности контролировать МНО, рекомендуется один из новых пероральных антикоагулянтов:*прямой ингибитор тромбина (дабига-тран)* или *пероральный ингибитор фактора Xa (например, ривароксабан, апиксабан)* (уровень доказательности I).

Дабигатран назначается по 150 мг или 110 мг [у пациентов старше 80 лет или, по усмотрению врача, при наличии одного или нескольких таких факторов, как возраст 75 лет или старше, умеренное снижение функции почек (КК 30-50 мл/мин), одновременное применение ингибиторов P-гликопротеина, антиагрегантов или указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе] в сутки в 2 приема, в дозе 150 мг 2 раза в сутки дабигатран значительнее, чем варфарин, снижает частоту повторного ишемического инсульта. Кроме того, дабигатран может быть использован для профилактики и лечения тромбоза вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии.
Ривароксабан применяется по 20 или 15 мг (при клиренсе креатинина 30-50 мл/мин) 1 раз в сутки. Кроме того, ривароксабан может быть использован для профилактики и лечения тромбоза вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии.

Апиксабан применяется по 5 или 2,5 мг (при 2 и более из нижеперечисленных критериев: возраст 80 лет и старше, вес 60 кг и меньше, уровень креати-нина 133 ммоль/л и больше) 2 раза в сутки.

• Если пациенты отказываются принимать любые ПОАК (как АВК, так и ПОАК), следует рекомендовать антитромботическую терапию: ацетилсалициловая кислота 75-100 мг плюс клопидогрел 75 мг ежедневно (при низком риске кровотечения) или - что менее эффективно - ацетилсалициловая кислота 75-325 мг ежедневно (уровень доказательности II).

Гиполипидемическая терапия

Высокое содержание холестерина плазмы крови - значимый фактор риска развития атеросклероза и его ишемических осложнений. Гиполипидемические средства хорошо зарекомендовали себя в кардиологической практике в качестве препаратов первичной и вторичной профилактики инфаркта миокарда. Однако роль статинов в предупреждении развития инсультов не столь однозначна. В отличие от острых коронарных эпизодов, где основной причиной развития инфаркта миокарда бывает коронарный атеросклероз, атеросклероз крупной артерии вызывает инсульт менее чем в половине случаев. Кроме того, не обнаружено четкой корреляции между частотой развития инсультов и содержанием холестерина в крови.

Тем не менее в ряде рандомизированных клинических исследований по первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца было показано, что терапия гиполипидемическими препаратами, а именно статинами, уменьшает частоту развития не только коронарных нарушений, но и церебрального инсульта. Анализ крупнейших исследований, изучавших, насколько эффективна гиполипидемическая терапия для вторичной профилактики ишемической болезни сердца, показал, что под влиянием терапии статинами уменьшается суммарная частота инсультов. Так, в исследовании 4S в группе пациентов, получавших симвастатин в дозе 40 мг в среднем около 4-5 лет, произошло 70 инсультов, а в группе плацебо - 98. При этом содержание холестерина липопротеинов низкой плотности снизилось на 36%.
Правастатин в дозе 40 мг/сут показал свою эффективность в рандомизированном клиническом исследовании PROSPER (The PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk). Препарат достоверно уменьшил риск коронарной смертности и частоты инфаркта миокарда, на 31% уменьшился риск развития повторных нарушений мозгового кровообращения, хотя частота смертельных инсультов не изменилась. Правастатин эффективно предупреждал цереброва-скулярные нарушения у пациентов старше 60 лет без АГ и СД, с фракцией выброса более 40% и у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе.

Следует обратить внимание, что все данные, на которых базируется необходимость применения ста-тинов для предупреждения церебральных инсультов, получены из

исследований, главной целью которых было выявить уменьшение частоты коронарных эпизодов. При этом, как правило, анализировали, как влияет терапия статинами на снижение суммарной частоты инсульта без учета анамнестических данных о том, первичным или повторным был инсульт.

Статины рекомендуются больным, перенесшим ишемический инсульт или ТИА, имеющим признаки церебрального атеросклероза или повышение коэффициента атерогенности. Целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности при терапии статинами составляет <1,8 ммоль/л.

Статины назначаются и при отсутствии клинических проявлений ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии, в первую очередь при повышении коэффициента атерогенности.

Рекомендации

• Пациенты после перенесенных ТИА и ишемиче-ского инсульта при наличии ишемической болезни сердца, атеротромботического поражения периферических артерий, СД должны получать

лечение, включающее изменение стиля жизни, диетическое питание и медикаментозную терапию (уровень доказательности II).
• Рекомендуется поддерживать целевое содержание холестерина липопротеинов низкой плотности при ишемической болезни сердца или ате-ротромботическом поражении артерий нижних конечностей ниже 100 мг/дл; у лиц очень высокого риска с множественными факторами риска - ниже 70 мг/дл (уровень доказательности I).

• Терапию статинами можно начать в течение первых 6 мес после перенесенного инсульта (уровень доказательности II).

• В настоящее время не получено убедительных данных о необходимости применения статинов в остром периоде церебрального инсульта (уровень доказательности I).

• Применение статинов у пациентов, перенесших геморрагический инсульт, требует особой осторожности. Решение вопроса о таком лечении принимают с учетом всех факторов риска и сопутствующих заболеваний (уровень доказательности II).

Реконструктивные операции на магистральных артериях головы

Наличие гемодинамически значимых стенозиру-ющих поражений магистральных артерий головы, в первую очередь внутренних сонных артерий, является показанием для обсуждения вопроса о хирургических методах лечения - эндартерэктомии или стентирования. Выбор метода хирургического вмешательства - эндартерэктомия или стентирование определяется сочетанием характеристик атероскле-ротической бляшки (локализация, протяженность и т.д.), сопутствующими заболеваниями и факторами риска у пациента, опытом работы конкретной хирургической клиники. В целом в

рандомизированных клинических исследованиях было показано, что риск развития церебрального инсульта при хирургических вмешательствах на внутренних сонных артериях уменьшается с 26 до 9% ко второму году и с 16,8 до 2,8% - к третьему году. Отмечено снижение показателей 10-летней смертности от сердечно-сосудистых нарушений на 19% среди пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию.
Рекомендации

• Каротидная эндартерэктомия показана больным со стенозом сонной артерии, превышающим 70% и проявляющимся неврологической симптоматикой. Операцию оптимально проводить в центрах с показателями периоперационных осложнений (все инсульты и смерть) менее 6% (уровень доказательности I).

• Каротидная эндартерэктомия может быть показана больным со стенозом сонной артерии в пределах 50-69%, сопровождающимся симптоматикой. В этих случаях каротидная эндартерэк-томия наиболее эффективна у мужчин, перенесших полушарный инсульт (уровень доказательности III).

• Каротидная эндартерэктомия не рекомендуется пациентам со стенозом сонной артерии менее 50% (уровень доказательности I).

• До, во время и после операции каротидной эндар-терэктомии пациентам следует назначать антиа-грегантную терапию (уровень доказательности II).

• Пациентам с противопоказаниями к каротид-ной эндартерэктомии или при стенозе, локализующемся в хирургически недоступном месте, можно выполнить стентирование (уровень доказательности IV).

• Больным с рестенозом после каротидной эндар-терэктомии можно выполнить каротидное стен-тирование (уровень доказательности IV).

12.2.1.15. ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от многих факторов, прежде всего от объема и локализации очага поражения головного мозга, тяжести сопутствующей патологии, возраста больного. Летальность при ишемическом инсульте составляет 15-20%. Наибольшую тяжесть состояния отмечают в первые 3-5 дней, что обусловлено нарастанием отека мозга в области очага поражения. Затем следует период стабилизации или улучшения с постепенным восстановлением нарушенных функций.

Список литературы

1. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ванн Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных / пер. с англ. А.В. Борисова и др.; под ред. А.А. Скоромца, В.А. Сорокоумова. СПб.: Политехника, 1998. 630 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.

3. Инсульт. Руководство для врачей / под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. М.: издательство МИА, 2013.

4. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2011 году Минздрав России. М., 2013.

5. Международная классификация болезней МКБ-10 (краткий вариант в трех частях). НИИ им. Н.А. Семашко, Москва, 1999.

6. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей. Рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU), 2011.

7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 928н. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения».

8. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. Москва, 2013.

9. Рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU), Урологической ассоциации Азии (UAA) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008. Т. 10. №3.

10. Рекомендации по профилактике инсульта у пациентов с инсультом или транзиторной ишемиче-ской атакой Американской ассоциации сердца (AHA) и Американской ассоциации по борьбе с инсультами ASA) 20010 // Stroke. 2011. Т. 42. С. 226-227.

11. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен Ассоциация флебологов России, Всероссийское общество хирургов, 2013.

12. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболи-ческих осложнений // Флебология. 2010. №1, выпуск 2.

13. Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Губский Л.В. и соавт. Системная тромболитическая терапия при ише-мическом инсульте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. Т. 106. №12. С. 24-31.

14. Тул Дж.Ф., Гусев Е.И. Сосудистые заболевания головного мозга. Руководство для врачей / пер. с англ. под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. 6-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

15. Хэнки Гэм Дж. Инсульт. Ответы на ваши вопросы. Будапешт, 2005. 381 с.

16. Хеннерици М.Г., Богуславски Ж., Сакко Р.Л. Инсульт: Клиническое руководство / пер. с англ. под общ. ред. В.И. Скворцовой. 2-е изд. М.: МЕДпресс-инфо, 2008. 224 с.

17. Chen M.2., Sandercock P. et al. Indications for Early Aspirin Use in Acute Ischemic Stroke. A Combined Analysis of 40 000 Randomized Patients From the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial // Stroke. 2000. Vol. 31. P. 1240-1249.

18. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., Brozman M., Davalos A. et al. for the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. P. 1317-1329.

19. **http://www.eso-stroke.org/eso-stroke/education/** guidelines.html

20. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. Jr. et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association //American Stroke Association. Stroke. 2013. Vol. 44. P. 870-947.

21. Management of patients with stroke or TIA: Assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008.

22. Morgenstern L.B., Hemphill J.C., Becker K. et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage // Stroke 2010. Vol. 41. P. 2108-2129.

23. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). Under the auspices of the Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, European Venous Forum, North American Thrombosis Forum, International Union of Angiology and Union Internationale du Phlebologie 2013.

24. Sandercock P., Gubitz G., Counsell C. Anticoagulants for Acute Ischemic Stroke // Stroke. 2004. Vol. 35. 2916 p.

25. Fiehler J., Gerloff C. Mechanical Thrombectomy // Stroke. Dtsch. Arztebl. Int. 2015. Vol. 112, N 49. P. 830-836.

26. Cremonesi A., Castriota F., Secco G.G., Macdonald S., Roffi M. Carotid artery stenting: an update // Eur. Heart J. 2015. Vol. 36, N 1. P. 13-21.

12.2.2. Геморрагический инсульт

Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, А.Н. Коновалов, О.Б. Белоу-сова, М.Ю. Мартынов

Геморрагический инсульт - любое спонтанное (нетравматическое) кровоизлияние в полость черепа. Однако термин «геморрагический инсульт» в клинической практике используют, как правило, для обозначения внутримозгового кровоизлияния, обусловленного наиболее распространенными сосудистыми заболеваниями головного мозга: гипертонической болезнью, атеросклерозом и амилоидной ангиопа-тией.

12.2.2.1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причиной геморрагического инсульта могут быть различные заболевания и патологические состояния: АГ различного генеза, амилоидная ангиопатия, аневризмы и сосудистые мальформации головного мозга, болезни крови (эритремия, тромбофилии), васкулиты, системные заболевания соединительной ткани. Кровоизлияния могут возникать при лечении антикоагулянтами и фибринолитическими средствами, а также при злоупотреблении другими препаратами, в частности психоактивными и наркотическими веществами, например амфетамином, кокаином и другими.

Наиболее частыми причинами геморрагического инсульта бывают гипертоническая болезнь и амилоидная ангиопатия. Патогенез кровоизлияния при этих заболеваниях связан с патологическими изменениями артерий и артериол паренхимы мозга, поэтому наиболее типичны для них внутримозговые кровоизлияния с формированием внутримозговых гематом.

12.2.2.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Геморрагический инсульт составляет 12-15% всех церебральных инсультов. По данным Российской национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ), в России ежегодно регистрируют около 40 тыс. кровоизлияний в мозг.

Полиэтиологичность геморрагического инсульта обусловливает возможность его развития в любом возрасте, включая детский, однако, если учитывать наиболее распространенные этиологические факторы, наиболее часто кровоизлияние в головной мозг переносят в возрасте 50-70 лет.

12.2.2.3. КЛАССИФИКАЦИЯ

Внутричерепные кровоизлияния в зависимости от локализации излившейся крови подразделяют на вну-тримозговые (паренхиматозные), субарахноидаль-ные, вентрикулярные и смешанные (паренхиматоз-но-вентрикулярные, субарахноидально-паренхима-тозные, субарахноидально-паренхиматозно-вентри-кулярные и др.). Вид кровоизлияния в значительной степени зависит от этиологического фактора.

12.2.2.4. ВНУТРИМОЗГОВЫЕ ГЕМАТОМЫ

Коды по МКБ-10: I61.0-I61.9. Внутримозговое кровоизлияние.

Классификация

Внутримозговые гематомы, помимо этиологии, подразделяют по локализации и объему. В подавляющем большинстве случаев (до 90%) гематомы локализуются в супратенториальных отделах мозга. Различают лобарные, латеральные, медиальные и смешанные внутримозговые гематомы (рис. 12.1).

• Лобарными называют кровоизлияния, при которых кровь не выходит за пределы коры и белого вещества соответствующей доли или долей головного мозга.

• Кровоизлияния в подкорковые ядра (кнаружи от внутренней капсулы) принято обозначать как латеральный инсульт, а кровоизлияния в тала-мус - как медиальный инсульт (кнутри от внутренней капсулы).

• На практике чаще всего встречают смешанные внутримозговые гематомы, когда кровь распространяется в пределах нескольких анатомических структур.

Гематомы задней черепной ямки составляют около 10% всех внутримозговых гематом. Чаще всего они расположены в мозжечке, реже - в стволе головного мозга, где их излюбленной локализацией бывает мост (рис. 12.2).

Кровоизлияния в медиальные отделы больших полушарий мозга, а также гематомы задней черепной ямки приблизительно в 30% случаев сопровождаются прорывом крови в желудочковую систему.

Объем внутримозговых гематом при геморрагическом инсульте может варьировать в очень широких пределах - от нескольких миллилитров до 100 мл и более (см. рис. 12.1, 12.2). Существуют различные способы определения объема гематомы. Наиболее простой из них - способ расчета объема по данным КТ с использованием следующей формулы: максимальная высота × максимальная длина × максималь-

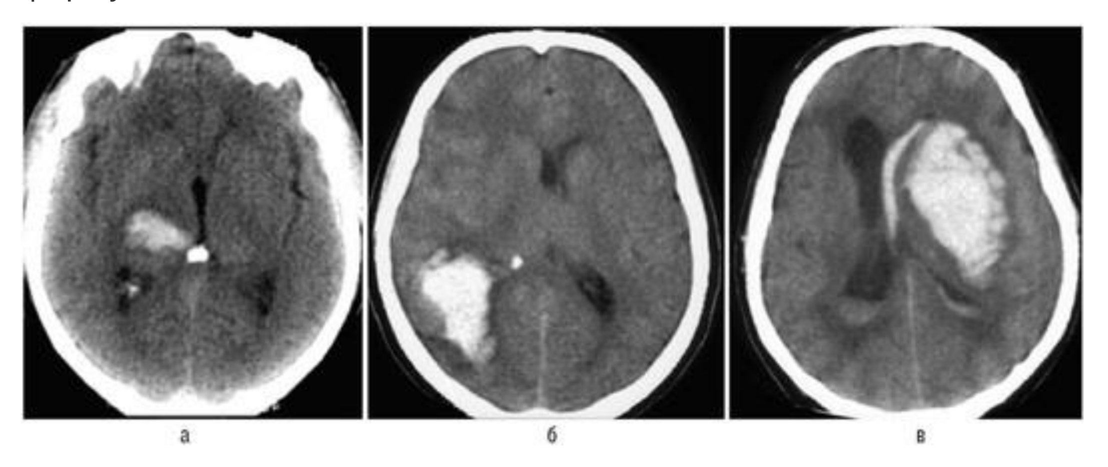


Рис. 12.1. Внутримозговые гематомы разных локализации и объема (компьютерная томограмма): а - небольшая смешанная внутри-мозговая гематома правого зрительного бугра, внутренней капсулы и подкорковых ядер; незначительная компрессия и смещение задних отделов III желудочка влево; б - внутримозговая гематома правой теменной доли, средних размеров; умеренное смещение срединных структур влево; в - большая смешанная внутримозговая гематома передних отделов левого полушария с прорывом в правый боковой желудочек; выражены компрессия и дислокация мозга вправо

ная ширина : 2. Распределение гематом по объему весьма условно. Принято деление на небольшие (до 20-30 мл), средние (до 50-60 мл) и большие (>50-60 мл) гематомы.

Небольшие, средние и большие гематомы встречаются приблизительно с одинаковой частотой.

Рис. 12.2. Внутримозговая гематома червя и обоих полушарий мозжечка (компьютерная томограмма)

Механизмы развития кровоизлияния

Геморрагический инсульт чаще развивается в результате разрыва сосуда, который обычно происходит при повышении АД и приводит к образованию гематомы. К этому предрасполагают значительное истончение и расслоение стенки измененного сосуда, образование милиарных аневризм, врожденные аневризмы, артериовенозные и другие сосудистые аномалии, изменения стенки сосуда при васкулитах. При АГ аневризмы формируются на протяжении длительного времени (многих месяцев и лет) и чаще локализуются в местах ветвления сосудов в подкорковых структурах, что обусловлено отхождением глубоких ветвей от основного ствола средней мозговой артерии почти под прямым углом. Значительно реже возникают кровоизлияния при повышении проницаемости сосудистой стенки. Диапедезное кровотечение - следствие

вазомоторных нарушений, длительного спазма сосуда, приводящего к замедлению в нем кровотока, и последующей его дилатации. При этом повышается проницаемость стенки сосуда, из него выпотевают плазма и форменные элементы крови. Мелкие периваскулярные кровоизлияния, сливаясь, образуют небольшие или обширные геморрагические очаги.

Патофизиология повреждения вещества головного мозга

Разрыв сосуда и выход крови за его пределы запускает каскад событий, имеющих временную и пространственную характеристику. Большую роль в этих событиях играют процессы, связанные с разрушением эритроцитов, высвобождением гемоглобина и образованием продуктов его превращения. Разрушение эритроцитов, выход из них свободного двухвалентного железа (Fe^{2+}) и переход его в трехвалентную форму (Fe^{3+}), а также образование тромбина способствуют усилению локального окислительного стресса, развитию локальных метаболических нарушений. Кроме этого, оксигемоглобин из лизировавшихся эритроцитов превращается в деокси- и метгемоглобин, которые являются токсичными для окружающего вещества головного мозга. Поражение вещества головного мозга также происходит вследствие его сдавления гематомой и повышения ВЧД. Вследствие механического и рефлекторного сдавле-ния сосудов при кровоизлиянии могут развиваться преходящие ишемические изменения прилежащих областей вещества головного мозга, что способствует усилению перифокального отека и метаболических расстройств.

Клиническая картина

Клиническая картина внутримозгового кровоизлияния довольно типична. Заболевание имеет острое внезапное начало, часто на фоне высокого АД. Характерны сильная ГБ, головокружение, тошнота и рвота, быстрое развитие очаговых симптомов, за этим следует прогрессирующее снижение уровня бодрствования - от умеренного оглушения вплоть до коматозного состояния. Угнетению сознания может предшествовать короткий период психомоторного возбуждения. Субкортикальные кровоизлияния могут начаться с эпилептического приступа.

Очаговые неврологические симптомы зависят от локализации гематомы. Типичными очаговыми симптомами с учетом наиболее частой локализации внутримозговых гематом бывают гемипарезы, нарушения речи и чувствительности, лобные симптомы в виде нарушений памяти, критики, поведения.

Тяжесть состояния больного непосредственно после кровоизлияния и в последующие дни определяется выраженностью общемозговых и дислокационных симптомов, в свою очередь обусловленных объемом внутримозговой гематомы и ее локализацией. При обширных кровоизлияниях и кровоизлияниях глубинной локализации в клинической картине довольно быстро появляется вторичная стволовая симптоматика, обусловленная дислокацией мозга. Для кровоизлияний в ствол мозга и обширных

гематом мозжечка характерно быстрое нарушение сознания и витальных функций. Наиболее тяжело протекают кровоизлияния с прорывом в желудочковую систему (рис. 12.3). В большинстве случаев для них характерны появление горметонических судорог, гипертермии, менингеальных симптомов, быстрое угнетение сознания, развитие стволовых симптомов. В то же время, если не происходит окклюзии излившейся кровью ликворопроводящих путей, в частности сильвиева водопровода и IV желудочка, попадание крови в ликворную систему может не сопровождаться клиническим ухудшением.

Выраженность очаговых симптомов при паренхиматозных кровоизлияниях зависит главным образом от локализации гематомы. Небольшие гематомы в области внутренней капсулы могут приводить к значительно более выраженному очаговому синдрому, чем гематомы большего объема, расположенные в функционально менее значимых отделах мозга.

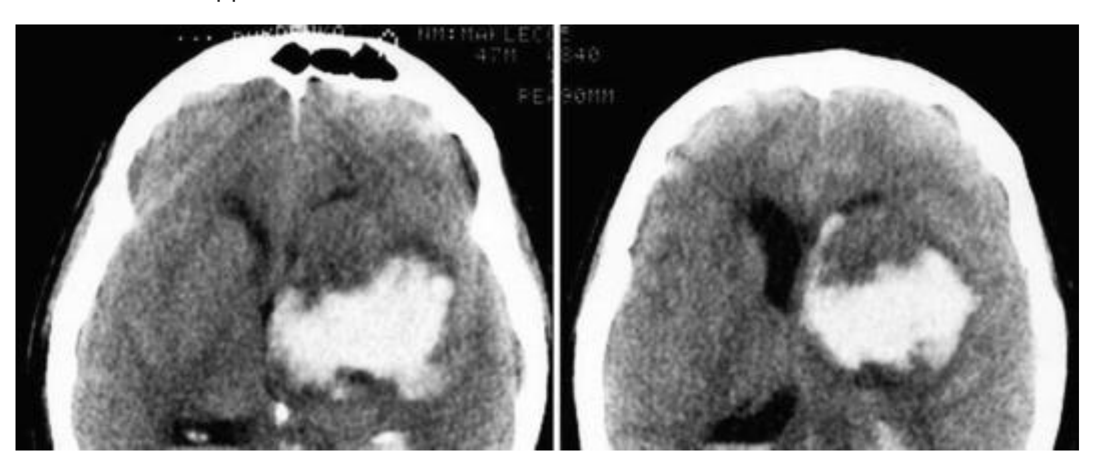


Рис. 12.3. Большая смешанная гематома глубинных отделов левого полушария с прорывом в III желудочек, частичным заполнением кровью боковых желудочков, выраженная дислокация мозга вправо (компьютерная томограмма)

Течение

Наиболее тяжелым периодом кровоизлияния, особенно при обширных гематомах, бывают первые 2-3 нед болезни. Тяжесть состояния больного на этом этапе обусловлена как самой гематомой, так и нарастающим в первые дни заболевания отеком мозга, что проявляется в развитии и прогрессировании общемозговых и дислокационных симптомов. Отек и дислокация мозга становятся основной причиной смерти больных в остром периоде заболевания. Для этого периода типичны также присоединение или декомпенсация имевшихся ранее соматических осложнений (пневмония, нарушение функций печени и почек, СД и др.). В связи с обездвиженностью больного большую опасность на этом этапе заболевания представляет тромбоэмболия легочной артерии. К концу 2-3-й недели заболевания у выживших больных начинается регресс общемозговых симптомов, на первый план

выходят последствия очагового поражения мозга, в дальнейшем определяющие степень инвалидизации больного.

Диагностика

Основной метод диагностики при остром нарушении мозгового кровообращения - КТ или МРТ. Эти методы позволяют дифференцировать тип инсульта, определить локализацию и объем внутримозговой гематомы, степень сопутствующего отека и дислокации мозга, наличие и распространенность вентрику-лярного кровоизлияния. Исследование нужно выполнить как можно раньше, так как его результаты в значительной степени определяют тактику ведения и лечения больного. Необходимы также повторные КТ-исследования, позволяющие проследить эволюцию гематомы и состояние мозговой ткани в динамике. Последнее особенно важно для своевременной коррекции медикаментозной терапии. Оценка данных

КТ, как правило, не представляет трудностей независимо от срока, прошедшего после начала заболевания. Трактовка данных МРТ представляется более сложной, что обусловлено изменением МР-сигнала в зависимости от эволюции гематомы. Наиболее частый ошибочный диагноз - «внутримозговая опухоль с кровоизлиянием».

Дифференциальная диагностика

Геморрагический инсульт следует дифференцировать прежде всего от ишемического, составляющего до 80-85% всех инсультов. Поставить точный диагноз необходимо, чтобы как можно раньше начать соответствующую терапию. Дифференциальная диагностика по клиническим данным не всегда возможна, поэтому необходимо госпитализировать больных с диагнозом «инсульт» в стационары, оснащенные КТ-или МРТ-оборудованием. Для ишемического инсульта характерны более медленное нарастание общемозговых симптомов, отсутствие в большинстве случаев менингеальных симптомов, в ряде случаев - наличие предвестников в виде ПНМК, нарушения сердечного ритма в анамнезе. Ликвор при ишемическом инсульте обычно имеет нормальный состав, в то время как при геморрагическом - в большинстве случаев содержит примесь крови. Исключение составляют малые, не сообщающиеся с ликворными путями гематомы, при которых макроскопически ЦСЖ не изменена. Необходимо подчеркнуть, что при общем тяжелом состоянии больного, особенно при наличии стволового синдрома, люмбальную пункцию лучше не делать или выполнять с большой осторожностью, поскольку выведение ликвора может вызвать дислокацию головного мозга. Внутримозговые гематомы гипертонического генеза необходимо также дифференцировать от гематом другой этиологии, а также от кровоизлияний в очаг ишемии или опухоль. Большое значение при этом имеют анамнез заболевания, возраст больного,
локализация гематомы в веществе мозга. При кровоизлиянии из аневризмы гематомы имеют типичную локализацию - медиобазальные отделы лобной доли при аневризмах

передней мозговой/передней соединительной артерии (рис. 12.4) и базальные отделы лобной и височной долей, прилежащие к сильвиевой щели, при аневризмах внутренней сонной или средней мозговой артерии. При МРТ можно также видеть аневризму или патологические сосуды артериовеноз-ной мальформации (рис. 12.5). При подозрении на разрыв аневризмы или артериовенозной мальфор-мации, на что в первую очередь может указывать молодой возраст больного, необходимо проведение ангиографического обследования.

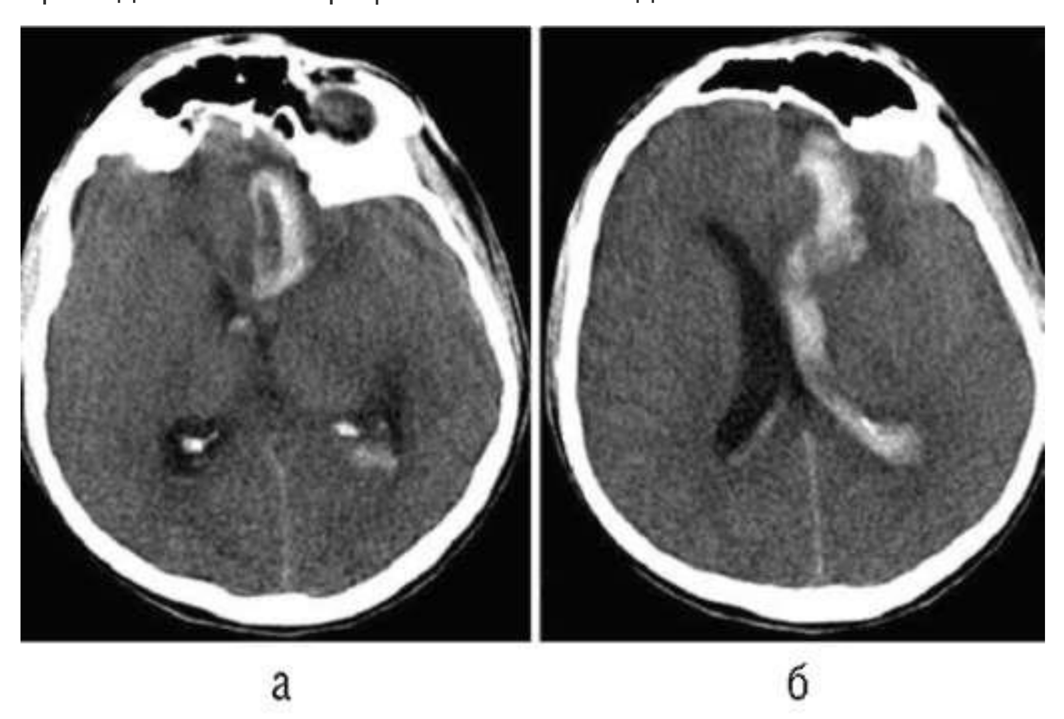


Рис. 12.4. Типичная локализация внутримозговой гематомы при разрыве аневризмы передней мозговой/передней соединительной артерии (компьютерная томограмма). Видна гематома медиобазальных отделов левой лобной доли (а) с прорывом в желудочковую систему (б)

Лечение

Лечение больных с внутримозговой гематомой может быть консервативным и хирургическим.

Вопрос о тактике лечения необходимо решать на основании результатов комплексной клинико-инстру-ментальной оценки больного и обязательной консультации нейрохирурга.

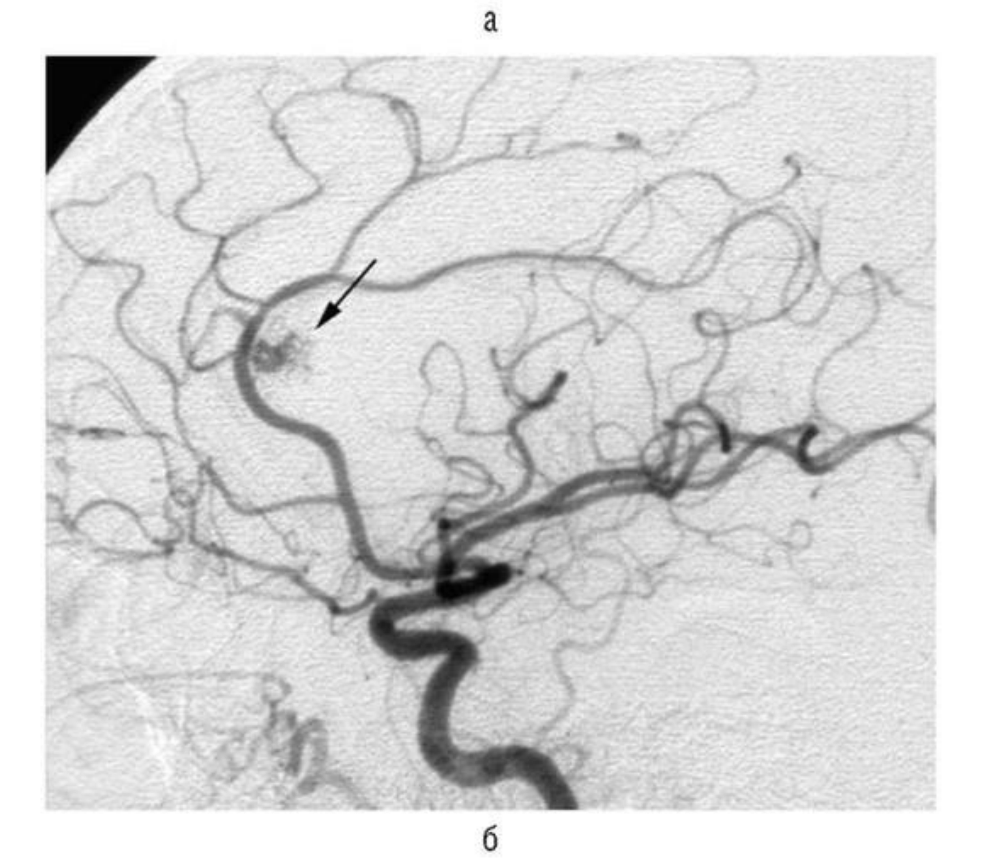
Медикаментозная терапия

Принципы консервативного лечения больных с внутримозговыми гематомами соответствуют общим принципам лечения больных с любым видом инсульта. Мероприятия по лечению больного с подозрением на внутримозговую гематому нужно начинать на догоспитальном этапе, где следует в первую очередь оценить адекватность внешнего дыхания и сердечно-сосудистой деятельности. При признаках

дыхательной недостаточности необходима интубация с подключением ИВЛ. В коррекции состояния сердечно-сосудистой системы наибольшее значение имеет нормализация АД: как правило, у больных с геморрагическим инсультом оно резко повышено.

В стационаре следует продолжить мероприятия по обеспечению адекватного внешнего дыхания и окси-генации крови, нормализации функций сердечнососудистой системы, поддержанию водно-электролитного баланса. Важнейшее мероприятие - проведение терапии, направленной на уменьшение отека мозга. Рекомендуют применение препаратов, уменьшающих проницаемость сосудистой стенки. Активные гемо-статические средства, особенно у больных с кровоизлиянием, развившимся вследствие АГ, и в сочетании с другими сосудистыми факторами риска, не показаны в связи с высокой вероятностью тромботических осложнений. Необходима профилактика тромбоэмболии. Большое значение имеет тщательный уход за больным.

а



б

Рис. 12.5. Внутримозговая гематома необычной формы при разрыве артериовенозной мальформации колена мозолистого тела: а - при компьютерной томографии видна гематома в проекции передних отделов мозолистого тела и глубинных отделов лобной доли, охватывающая передний рог бокового желудочка; б - при ангиографии (боковая проекция) заполняется небольшая артериовенозная мальформация в проекции колена мозолистого тела (указана стрелкой)

При коррекции АД следует избегать его резкого и значительного снижения, так как это может привести к снижению перфузионного давления, особенно в условиях внутричерепной гипертензии. Рекомендуют поддерживать среднее АД на уровне 130 мм рт.ст. Для снижения ВЧД используют осмодиуретики в сочетании с салуретиками при условии контроля электролитов крови не реже 2 раз в сут, барбитураты, внутривенное введение коллоидных растворов. Использование глюкокортикоидов неэффективно. Медикаментозную терапию необходимо проводить в условиях мониторинга основных показателей, характеризующих состояние цереброваскулярной системы и жизненно важных функций. Объем мониторинга зависит от степени тяжести больного.

При лечении больного с внутримозговой гематомой необходимо учитывать, что гипертоническая болезнь приводит к поражению не только сосудистой системы мозга, но и других органов и систем. Больные с гипертонической болезнью часто имеют различные сопутствующие заболевания (СД, атеросклероз, ожирение), поэтому для больных с внутримозговой гематомой характерно быстрое присоединение различных соматических осложнений.

Хирургическое лечение

Решение вопроса о показаниях к хирургическому вмешательству по поводу внутримозговой гематомы зависит от многих факторов, наиболее важные из них - объем, локализация излившейся крови и состояние больного. Несмотря на многочисленные исследования, касающиеся целесообразности хирургического лечения внутримозговых гематом, единого мнения по этому вопросу нет. Рандомизированные исследования не смогли доказать преимущества того или иного метода. Нерандомизированные исследования свидетельствуют об эффективности операции при определенных условиях и в определенных группах больных.

При обосновании операции основная цель - спасение жизни больного, поэтому большинство вмешательств выполняют в ближайшие сроки после кровоизлияния. В некоторых случаях удалять гематомы можно, для того чтобы эффективнее устранить очаговые неврологические нарушения. Подобные операции могут быть отсроченными.

Сравнительный анализ результатов консервативного и хирургического лечения показал, что при супратенториальных гематомах объемом до 30 мл хирургическое лечение нецелесообразно независимо от локализации гематомы, так как гематомы небольшого объема редко бывают причиной витальных нарушений. При гематомах объемом более 60 мл исход в целом хуже при консервативном лечении.

У больных с гематомами среднего объема (3060 мл) наиболее сложно определить показания к операции и выбрать способ хирургического вмешательства.

В этих случаях прогностически значимыми бывают степень нарушения сознания, выраженность дислокационных симптомов, локализация гематомы, выраженность перифокального отека мозга, наличие сопутствующего вентрикулярного кровоизлияния. Противопоказанием к операции считают коматозное состояние, особенно с выраженным нарушением стволовых функций, так как при попытках оперировать таких больных летальность достигает 100%. Неблагоприятна локализация гематом в глубинных структурах.

При гематомах мозжечка показания к операции шире, так как гематомы этой локализации могут приводить к быстрому нарушению витальных функций.

Таким образом, хирургические вмешательства, направленные на удаление внутримозговой гематомы, показаны преимущественно больным с лобарными или латеральными гематомами объемом более 50 мл, а также больным с гематомами мозжечка.

Выбор метода операции зависит прежде всего от локализации и размеров гематомы. Лобарные и латеральные гематомы лучше удалять прямым способом. В последние годы довольно широко применяют также пункционно-аспирационный метод с локальным фибринолизом. При медиальных и смешанных инсультах более щадящим считают стереотаксическое удаление гематом. Вместе с тем при стереотаксиче-ском удалении рецидивы кровотечения возникают чаще, так как в ходе операции невозможно проведение тщательного гемостаза.

Помимо удаления гематом, при геморрагическом инсульте может возникнуть необходимость в дренировании желудочков. Наложение наружных вентри-кулярных дренажей показано при массивном вен-трикулярном кровоизлиянии, окклюзионной водянке у больных с гематомами мозжечка, а также для контроля ВЧД.

Прогноз

Прогноз при геморрагическом инсульте в целом неблагоприятен. Общая летальность достигает 60-70%, после удаления внутримозговых гематом - около 50%. Основными причинами смерти как оперированных, так и неоперированных больных бывают нарастающий отек и дислокация ствола головного мозга (30-40%). Вторая по частоте причина - рецидив кровоизлияния (10-20%). Примерно $^2/_3$ больных, перенесших инсульт, остаются инвалидами. Основными факторами, определяющими прогноз и исход заболевания, считают объем гематомы, сопутствующий прорыв крови в желудочки, локализацию гематомы в стволе мозга, предшествующий прием антикоагулянтов, предшествующее заболевание сердца, пожилой возраст.

Профилактика

Неблагоприятные исходы геморрагического инсульта еще раз подчеркивают важнейшее значение профилактики заболевания. Основные мероприятия в этом

направлении заключаются в том, чтобы как можно раньше выявить и провести систематическое адекватное медикаментозное лечение больных, страдающих гипертонической болезнью, что позволяет уменьшить риск инсульта на 40-50%, а также устранить факторы риска гипертонической болезни и инсульта: курение, прием больших доз алкоголя, СД, гиперхолестеринемию.

12.2.2.5. СУБАРАХНОИДАЛЬНОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ

Субарахноидальное кровоизлияние - один из видов внутричерепного кровоизлияния, при котором кровь распространяется в субарахноидальном пространстве головного и спинного мозга. Различают субарахнои-дальное кровоизлияние при ЧМТ и вследствие какой-либо патологии церебральных сосудов. Для обозначения последнего используют термины «спонтанное субарахноидальное кровоизлияние» или «нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние».

Коды по МКБ-10: I60.0-I60.9. Субарахноидальное кровоизлияние.

Эпидемиология

По данным регистров инсульта разных стран, заболеваемость субарахноидальным кровоизлиянием составляет 14-20 случаев на 100 тыс. населения в год. Доля субарахноидального кровоизлияния среди других видов инсульта не превышает 5%. Субарахноидальное кровоизлияние может случиться в любом возрасте, однако наиболее часто оно происходит в 40-60 лет.

Этиология

Причины субарахноидального кровоизлияния многообразны, но наиболее часто оно бывает следствием разрыва аневризм церебральных сосудов, на долю которых приходится 70-80% всех субарахнои-дальных кровоизлияний. Заболевания, при которых возможно развитие субарахноидального кровоизлияния, перечислены ниже.

• Первичные сосудистые заболевания ЦНС:

◊ артериальные аневризмы церебральных сосудов;

◊ сосудистые мальформации ЦНС (артерио-венозные мальформации, каверномы, арте-рио-венозные фистулы);

◊ аномалии сосудистой системы мозга (болезнь Нисимото, расслаивающие аневризмы церебральных сосудов).

• Вторичная сосудистая патология ЦНС:

◊ АГ;

◊ васкулиты;

◊ болезни крови;

◊ нарушение свертывающей системы крови при приеме антикоагулянтов, дезагрегантов, контрацептивов и других лекарственных препаратов.

Когда не удается установить этиологический фактор субарахноидального кровоизлияния, используют понятие «субарахноидальное кровоизлияние неясного генеза». На долю таких кровоизлияний приходится около 15%.

Классификация

Субарахноидальные кровоизлияния классифицируют по этиологическому фактору (см. выше) и по распространенности на основании данных КТ или МРТ. При этом учитывают как массивность кровоизлияния, так и его сочетание с другими компонентами внутричерепного кровоизлияния - паренхиматозным и вентрикулярным. В зависимости от этого фактора выделяют изолированное субарахноидальное кровоизлияние, субарахноидально-паренхиматозное, суба-рахноидально-вентрикулярное и субарахноидаль-но-паренхиматозно-вентрикулярное кровоизлияния (рис. 12.6). В мировой практике широкое распространение получила классификация субарахноидальных кровоизлияний, предложенная M. Fisher (1980). Она характеризует распространенность субарахноидаль-ного кровоизлияния по результатам КТ (табл. 12.1).

Клиническая картина

Субарахноидальное кровоизлияние развивается остро, без каких-либо предвестников, и характеризуется возникновением внезапной интенсивной диффузной ГБ по типу «удара», «растекания горячей жидкости в голове», тошноты, рвоты. Типичны кратковременная утрата сознания и быстрое развитие менингеального синдрома при отсутствии очаговых неврологических расстройств. Длительная утрата сознания свидетельствует о тяжелом кровоизлиянии, как правило, с прорывом крови в желудочковую систему, а быстрое присоединение очаговых симптомов - о субарахноидаль-но-паренхиматозном кровоизлиянии.

Таблица 12.1. Классификация кровоизлияния по M. Fisher (1980)

Градация	Кровь по КТ
1	Нет признаков крови
2	Диффузные или вертикальные сгустки толщиной менее 1 мм
3	Локальный сгусток или вертикальные слои толщиной более 1 мм
4	Внутримозговой или внутрижелудочковый сгусток при наличии или отсутствии диффузного субарахноидального кровоизлияния

Менингеальные симптомы - основной дифференциально-диагностический признак субарахноидаль-ного кровоизлияния. В зависимости от массивности субарахноидального кровоизлияния они могут быть выражены в разной степени и сохраняться от нескольких суток до 3-4 нед.

Наряду с развитием неврологической симптоматики субарахноидальное кровоизлияние может сопровождаться различными висцеровегетативными нарушениями.

Наиболее часто в момент кровоизлияния фиксируют повышение АД. Повышение АД - реакция на стрессовую ситуацию, одновременно имеющая компенсаторный характер, так как оно обеспечивает поддержание ЦПД в условиях внутричерепной гипертен-зии, возникающей в момент субарахноидального кровоизлияния. Высокое АД в момент кровоизлияния, особенно у больных, страдающих АГ, может стать причиной ошибочной трактовки острого состояния как гипертонического криза.

В случаях тяжелого субарахноидального кровоизлияния могут возникать нарушения сердечной деятельности и дыхания.

В острой стадии субарахноидального кровоизлияния нередко отмечают повышение температуры тела вплоть до фебрильных цифр, а также развитие лейкоцитоза. Эти симптомы могут быть неверно истолкованы как признаки инфекционного заболевания.

Тяжесть состояния больного в момент субарах-ноидального кровоизлияния и дальнейшее течение болезни зависят в первую очередь от массивности кровоизлияния и его этиологии. Наиболее тяжело протекают субарахноидальные кровоизлияния при разрыве аневризм сосудов мозга (см. подраздел 12.2.3.4 «Хирургическое лечение»).

Диагностика

Клинический диагноз субарахноидального кровоизлияния необходимо подтвердить инструментальными исследованиями. Наиболее надежным и доступным методом диагностики субарахноидального кровоизлияния до настоящего времени остается люмбальная пункция. Ликвор при субарахноидальном кровоизлиянии интенсивно окрашен кровью. Примесь крови в ликворе, постепенно уменьшаясь, сохраняется в течение 1-2 нед от начала болезни. В дальнейшем ликвор приобретает ксантохромную окраску.

Источник KingMed

Рис. 12.6. Типичное субарахноидальное кровоизлияние. Видно симметричное распространение крови в базальных цистернах, меж-полушарной щели, конвекситальных субарахноидальных пространствах (компьютерная томограмма)

Больным в бессознательном состоянии люмбаль-ную пункцию следует проводить с большой осторожностью в связи с риском дислокации мозга.

В последние годы методом выбора в диагностике субарахноидального кровоизлияния стала КТ. КТ не только обнаруживает и оценивает распространенность крови в

субарахноидальном пространстве, но и позволяет получить информацию о наличии вентрикулярного и паренхиматозного компонентов кровоизлияния, отека и дислокации мозга, состоянии ликворной системы. Без этих данных правильное ведение больного с субарахноидальным кровоизлиянием на современном этапе развития нейрохирургии невозможно. В некоторых случаях уже при обычной КТ можно установить или предположить причину кровоизлияния. Современные компьютерные томографы позволяют также выполнить высококачественное исследование сосудистой системы мозга (КТ-ангиографию), что обеспечивает 98% точности в диагностике источника кровотечения.

При КТ-диагностике субарахноидального кровоизлияния необходимо учитывать, что информативность метода находится в прямой зависимости от срока выполнения КТ (времени, прошедшего после кровоизлияния), что обусловлено изменением рентге-ноконтрастных свойств излившейся крови. Уже через неделю после субарахноидального кровоизлияния кровь в субарахноидальном пространстве видна лишь в половине случаев. В связи с этим при негативных данных КТ больным с клинической картиной суб-арахноидального кровоизлияния необходима диагностическая люмбальная пункция.

Диагностика субарахноидального кровоизлияния с помощью МРТ менее точна в связи с быстрыми изменениями интенсивности сигнала, обусловленными трансформацией молекул гемоглобина в излившейся крови. Однако при отсутствии КТ можно с успехом использовать МРТ не только для диагностики субарахноидального кровоизлияния, но и для определения источника кровотечения (МРТ-ангиография).

Для диагностики ангиоспазма - одного из осложнений субарахноидального кровоизлияния - применяют ТКДГ. Это исследование позволяет выявить ангиоспазм в сосудах основания мозга, определить его распространенность и выраженность, проследить за его динамикой.

Принципы ведения

Первичную госпитализацию больных с клинической картиной субарахноидального кровоизлияния экстренно осуществляют в первичный сосудистый центр или в неврологический стационар. При неверной трактовке симптомов либо при стертой или атипичной клинической картине субарахноидального кровоизлияния больных иногда ошибочно госпитализируют в терапевтические, инфекционные, нейротравматологические, токсикологические и психиатрические отделения.

В стационаре необходимо провести КТ (МРТ) головного мозга для верификации субарахноидаль-ного кровоизлияния и определения анатомической формы кровоизлияния, а если есть возможность - одномоментное неинвазивное исследование сосудистой системы мозга (КТ-, МРТ-ангиографию). При отсутствии

признаков кровоизлияния на КТ (МРТ) или при недоступности этих методов следует выполнить люмбальную пункцию.

После инструментального подтверждения диагноза субарахноидального кровоизлияния необходима срочная консультация нейрохирурга для решения следующих вопросов:

• необходимость ангиографического обследования с целью уточнения источника кровоизлияния;
• показания к переводу в нейрохирургический стационар.

Лечебная тактика

Лечебная тактика у больных с субарахноидальным кровоизлиянием зависит от результатов ангиографи-ческого обследования.

При выявлении церебральных аневризм (самая частая и опасная причина субарахноидального кровоизлияния) либо другой сосудистой патологии, требующей нейрохирургического вмешательства, решение о сроках и методах операции принимают индивидуально в зависимости от вида патологии, общего состояния пациента, возраста, тяжести имеющегося неврологического дефицита, распространенности кровоизлияния, выраженности сопутствующего кровоизлиянию ангиоспазма, оснащенности и опыта специалистов стационара.

При отсутствии показаний к операции проводят медикаментозную терапию. Основными задачами становятся стабилизация состояния больного, поддержание гомеостаза, профилактика рецидива субарахно-идального кровоизлияния, профилактика и лечение сосудистого спазма и ишемии мозга, специфическая терапия заболевания, ставшего причиной кровоизлияния.

Объем терапии зависит от тяжести состояния больного.

Рекомендации

• Охранительный режим.

• Поднятие головного конца кровати на 30°.

• Аналгезия и седация при возбуждении и проведении всех манипуляций.

• Поддержание нормотермии.

• Установка желудочного зонда больным, находящимся в состоянии оглушения или комы, из-за угрозы возможной аспирации.

• Установка мочевого катетера больным, находящимся в состоянии оглушения или комы.

• Назначение антиконвульсантов в случаях эпи-лептиформного приступа в момент кровоизлияния.

Нормализация дыхания и газообмена. Нормализация и поддержание стабильной гемодинамики. Больным без нарушения сознания интубацию и вспомогательную ИВЛ осуществляют при наличии клинических признаков дыхательной недостаточности: цианоза, тахипноэ более 40 в мин, при показателях p_aO_2 менее 70 мм рт.ст. Больных с нарушенным сознанием (сопор, кома) следует интуби-ровать и перевести на ИВЛ ввиду опасности развития гипоксии и аспирации. Рекомендуемый уровень систолического АД - 120-150 мм рт.ст. При АГ используют пероральные и внутривенные гипотензивные препараты. При возникновении артериальной гипотензии необходимо поддерживать нормоволеми-ческое или умеренно гиперволемическое состояние (центральное венозное давление 6-12 см вод.ст.), этого достигают инфузией коллоидных и кристалло-идных растворов.

Терапия отека мозга. При клинических и КТ-признаках нарастающего отека мозга, угрожающих развитием дислокационного синдрома, наряду с перечисленными выше мероприятиями рекомендуют применение осмодиуретиков (15% маннитола)

в сочетании с салуретиками (фуросемида). Лечение необходимо проводить под контролем электролитного состава крови (не реже 2 раз в сут). Лечение отека мозга, особенно у тяжелых больных, желательно проводить в условиях контроля ВЧД с использованием вентрикулярных или субдуральных датчиков.

Профилактика и терапия церебрального ангиоспазма и ишемии мозга

В настоящее время не существует доказанных методов лечения ангиоспазма. Для его профилактики рекомендуют применять блокаторы кальциевых каналов (нимодипин) в таблетированной форме по 60 мг каждые 4 ч перорально. Лечение следует начинать до появления инструментальных или клинических признаков ангиоспазма, так как при уже развившемся спазме препарат неэффективен. При лечении ангио-спазма и его последствий большое значение имеет поддержание адекватной перфузии мозговой ткани. Для этого используют коллоидные и кристаллоидные растворы, вазопрессоры. При развитии сегментарного симптоматического спазма положительный эффект можно обеспечить с помощью баллонной ангиопластики в сочетании с внутриартериальным введением папаверина или верапамила.

Показания к назначению антиоксидантов и нейро-протекторов в целях профилактики и лечения ише-мических осложнений субарахноидального кровоизлияния противоречивы, так как клинический эффект препаратов этих групп не доказан.

Прогноз

Прогноз заболевания у больных с субарахнои-дальным кровоизлиянием зависит от многих факторов. Наиболее значимый из них - этиология кровоизлияния. Субарахноидальное кровоизлияние из артериальной аневризмы сопровождается высокой летальностью и частотой повторного кровоизлияния. При отсутствии хирургического лечения аневризмы до 60% больных погибают в течение первого года от начала болезни. При своевременном хирургическом лечении аневризмы риск летального исхода уменьшается втрое. При субарахноидальном кровоизлиянии другой этиологии прогноз, как правило, благоприятен.

12.2.3. Артериальные аневризмы головного мозга

О.Б. Белоусова, А.Н. Коновалов, С.Б. Яковлев, С.Р. Арустамян

Артериальная аневризма головного мозга представляет собой ограниченное или диффузное расширение просвета артерии или выпячивание ее стенки. В подавляющем большинстве случаев аневризмы формируются в области деления крупных артерий на основании мозга. Типичная аневризма имеет форму мешка и обычно бывает небольшого размера (до 1 см в диаметре). В ней можно довольно четко выделить шейку, тело и дно. Значительно реже аневризмы имеют вид фузиформного расширения участка арте**рии (рис. 12.7). Аневризмы могут достигать крупных** (от 1,5 до 2,5 см в диаметре) и гигантских (>2,5 см)

размеров. Гигантские аневризмы обычно не имеют шейки, в их стенке отмечают отложения солей кальция, а полость аневризмы в большинстве случаев частично тромбирована (рис. 12.8).

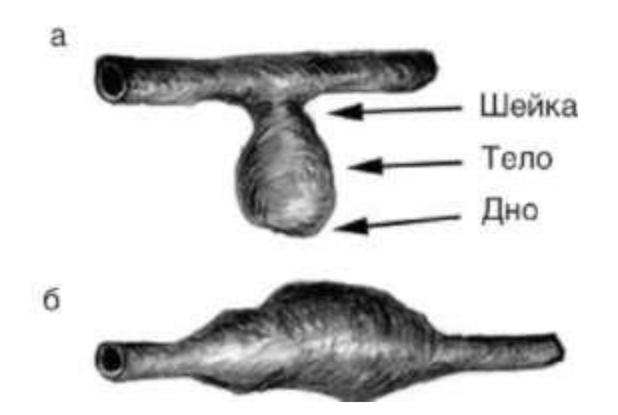


Рис. 12.7. Виды артериальных аневризм: а - мешотчатая; б - фузиформная

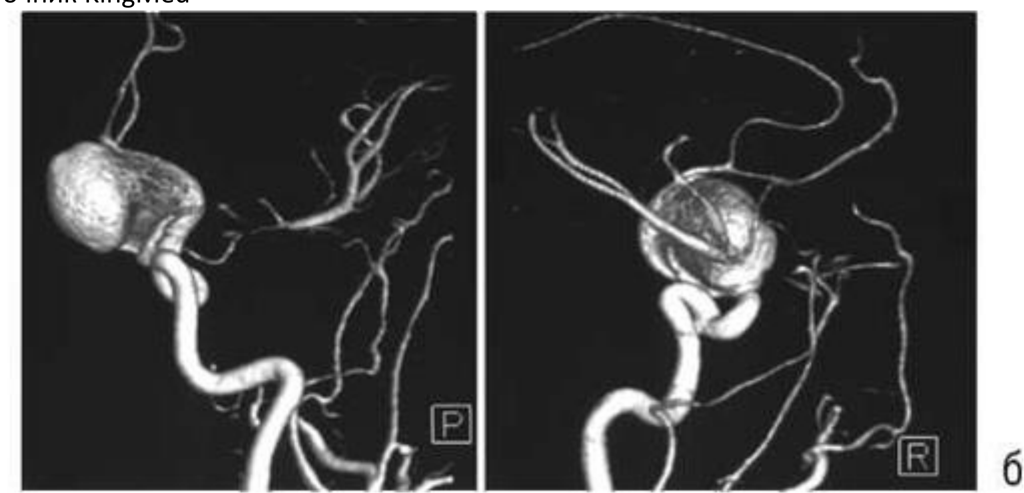


Рис. 12.8. Гигантская аневризма супраклиноидного отдела правой внутренней сонной артерии [субтракционная дигитальная ангиография, 3D-реконструкция, прямая (а) и боковая (б) проекции]

Основное клиническое проявление аневризмы - внутричерепное кровоизлияние вследствие разрыва ее стенки. Кровоизлияния имеют тенденцию к реци-дивированию и в 60-70% случаев приводят к смерти больного в течение года после первого проявления болезни. Частота клинически проявившихся аневризм составляет приблизительно 10-15 случаев на 100 тыс. человек в год. Наиболее часто заболевание проявляется в возрасте 30-50 лет (около 60%). Дети составляют около 3% больных, а люди пожилого возраста - около 8%. В последние годы неуклонно увеличивается количество больных с аневризмами, не проявившимися клинически и выявленными при обследовании по поводу какого-либо другого заболевания или неспецифических жалоб и симптомов (случайные, инсидентальные, бессимптомные неразорвавшиеся аневризмы).

12.2.3.1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Аневризмы классифицируют по расположению и размеру (рис. 12.9, см. цв. вклейку).

Среди разорвавшихся аневризм наиболее часто выявляют аневризмы передней мозговой-передней соединительной артерии (ПМА-ПСА) - 37-47%, затем следуют аневризмы супраклиноидного отдела внутренней сонной артерии (ВСА) - 28-36% и аневризмы средней мозговой артерии - 17-22%. Среди случайных аневризм преобладают аневризмы ВСА и средней мозговой артерии. Аневризмы артерий вертебробазилярной системы (ВББ) составляют приблизительно 5-15%. Множественные аневризмы обнаруживают в 20-30% случаев (рис. 12.10).

12.2.3.2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Аневризмы наиболее часто проявляются клинической картиной спонтанного внутричерепного кро-

воизлияния. Заболевание может также протекать по псевдотуморозному типу и по типу ишемических нарушений мозгового кровообращения (тромбэмбо-лии из полости аневризмы). Последние два варианта характерны для крупных и гигантских аневризм.

Разрыв аневризмы практически всегда сопровождается субарахноидальным кровоизлиянием (САК). У 20-40% больных наряду с субарахноидальным происходит кровоизлияние в мозг с формированием вну-тримозговых гематом различного объема (субарахно-идально-парехиматозное кровоизлияние). В редких случаях геморрагия может быть только паренхиматозной. В 15-25% случаев САК сопровождается прорывом крови в желудочковую систему [субарахнои-дально-вентрикулярное кровоизлияние (рис. 12.11)].

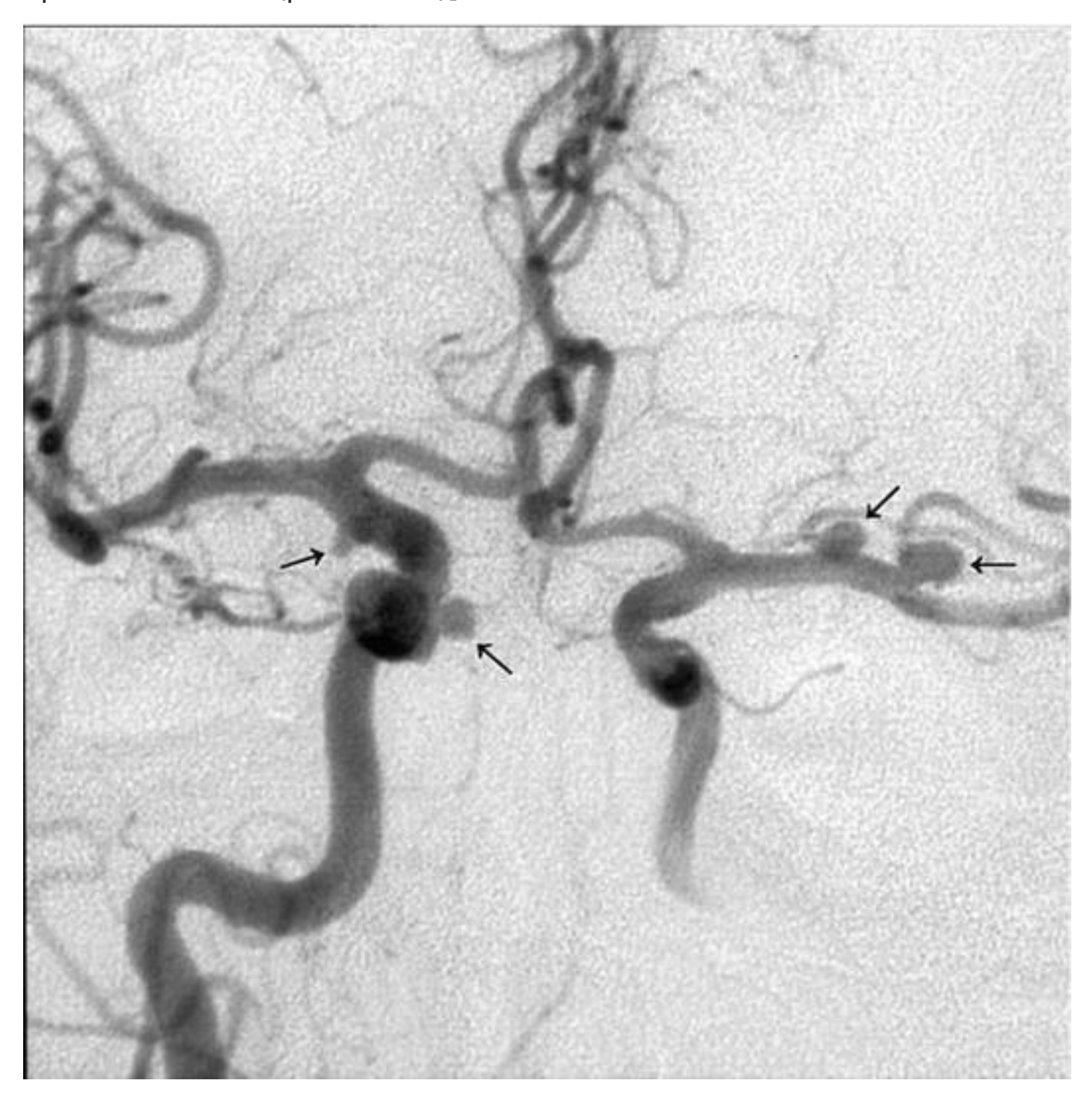


Рис. 12.10. Множественные аневризмы сосудов мозга (указаны стрелками): параклиноидная аневризма внутренней сонной артерии (справа), супраклиноидная аневризма внутренней сонной артерии (справа), 2 аневризмы средней мозговой артерии (слева) (дигитальная субтракционная ангиограмма, прямая проекция)

Источник KingMed

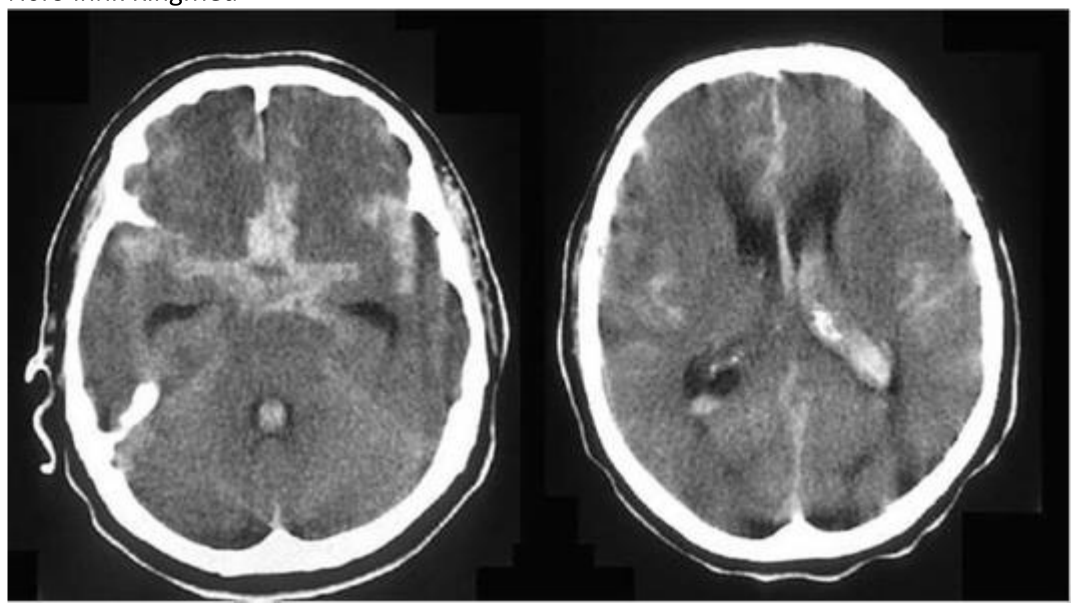


Рис. 12.11. Массивное субарахноидально-вентрикулярно-парен-химатозное кровоизлияние (компьютерная томограмма)

Клиническая картина аневризматического САК характеризуется острым развитием и проявляется внезапной интенсивной диффузной ГБ по типу удара, тошнотой, рвотой. Типичны кратковременная утрата сознания и быстрое развитие менингеального синдрома при отсутствии очаговых неврологических расстройств. Длительная утрата сознания свидетельствует о тяжелом кровоизлиянии, как правило, с прорывом крови в желудочковую систему, а быстрое присоединение очаговых симптомов - о субарахнои-дально-паренхиматозном кровоизлиянии.

Менингеальные симптомы являются основным дифференциально-диагностическим признаком САК с другими видами внутричерепных кровоизлияний. В зависимости от массивности САК они могут быть выражены в разной степени и сохраняться от нескольких суток до 3-4 нед.

Наиболее часто в момент кровоизлияния фиксируется повышение АД. Повышение АД является реакцией на стрессовую ситуацию и одновременно имеет компенсаторный характер, поддерживая церебральное перфузионное давление в условиях внутричерепной гипертензии, возникающей в момент САК. Высокое АД в момент кровоизлияния, особенно у больных, страдающих артериальной гипертонией, может служить причиной ошибочной трактовки острого состояния как гипертонического криза.

В острой стадии САК нередко отмечаются повышение температуры, вплоть до фебрильной, а также лейкоцитоз. Эти симптомы могут быть неверно истолкованы как признаки инфекционного заболевания.

В случаях тяжелого САК могут возникать нарушения сердечной деятельности и дыхания.

Тяжесть состояния больного в момент САК и дальнейшее течение болезни в первую очередь зависят от массивности кровоизлияния и его этиологии.
Помимо симптомов, общих для САК различной этиологии, разрыв аневризмы может сопровождаться характерным поражением черепных нервов (ЧН) и симптомами очагового поражения мозга. Так, для аневризм супраклиноидного отдела ВСА и аневризм развилки основной артерии типично изолированное поражение глазодвигательного нерва. Кровоизлияния из аневризм параклиноидного отдела ВСА и аневризм ПМА-ПСА могут сопровождаться нарушением зрительных функций вследствие поражения зрительных нервов и хиазмы. При прорыве крови в желудочковую систему кровоизлияния протекают тяжело, сопровождаются длительным угнетением сознания, гормето-нией, стволовыми симптомами.

12.2.3.3. ДИАГНОСТИКА

Диагностика аневризм прежде всего зависит от правильной и своевременной диагностики САК, которая основана на результатах КТ, МРТ или люмбаль-ной пункции. Факт САК обосновывает показания к церебральной ангиографии с целью выявления источника кровотечения. В настоящее время методом выбора являются неинвазивные ангиографические методики - спиральная компьютерная (СКА) или магнитно-резонансная ангиография (МРА). Прямая ангиография используется только по специальным показаниям. Помимо диагностики аневризмы большое значение в остром периоде болезни имеет оценка выраженности сопутствующего субарахноидальному кровоизлиянию артериального спазма. Ангиоспазм хорошо виден при ангиографическом исследовании (рис. 12.12), однако это однократное исследование не позволяет контролировать его динамику. Общепризнанный метод динамического неинвазивно-го контроля ангиоспазма - ультразвуковая транскраниальная допплерография (ТКДГ). Основным параметром оценки ангиоспазма служит линейная скорость кровотока в различных участках магистральных артерий мозга, измеряемая в см/с (рис. 12.13, см. цв. вклейку). С помощью этого метода начальные признаки ангиоспазма у больных с первичным кровоизлиянием регистрируют на 2-3-и сутки после САК, к 812-м суткам они достигают максимального развития, а с 10-14-х суток постепенно регрессируют. Различают бессимптомный и симптоматический ангиоспазм. У больных с симптоматическим спазмом быстрый рост скорости кровотока отмечают за 2-3 сут до развития очаговой симптоматики.

Источник KingMed

Рис. 12.12. Ангиоспазм (дигитальная субтракционная ангиография; стрелками указаны спазм супраклиноидного отдела внутренней сонной артерии, отрезков A1 передней и M1 средней мозговой артерии)

12.2.3.4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое вмешательство - единственный эффективный метод лечения артериальных аневризм головного мозга.

Цель операции

Цель операции - выключение аневризмы из кровотока для предотвращения повторных кровоизлияний.

В настоящее время существуют прямые и эндова-зальные методы выключения аневризмы.

Выбор способа операции зависит от ряда условий: размеров, локализации и других анатомических особенностей аневризмы, состояния коллатерального кровотока, периода, прошедшего после кровоизлияния, состояния больного и др.

Прямые операции

Метод выбора при прямых хирургических вмешательствах - клипирование аневризмы. Это наиболее надежный способ выключения аневризмы из кровотока.

Клипирование аневризмы - операция, в ходе которой на шейку или тело аневризмы накладывают одну или нескольких специально изготовленных клипс (рис. 12.14, см. цв. вклейку). Оптимальным считают выключение аневризмы с помощью клипсы, наложенной на шейку непосредственно у несущей артерии.

Другие варианты прямых операций (треппинг, укрепление стенок аневризмы хирургической марлей, выключение несущей артерии) выполняют, если невозможно клипировать аневризму.

При операциях у больных с ***множественными аневризмами*** основная задача - выявить аневризму, ставшую причиной кровоизлияния. Именно ее нужно выключить из кровотока в первую очередь. Если состояние больного позволяет, можно выключить все аневризмы одновременно. У больных в остром периоде САК, соматически отягощенных и в случаях локализации множественных аневризм в разных сосудистых бассейнах предпочтительны поэтапные операции. При лечении множественных аневризм широко используется комбинация прямых и эндоваскулярных методов выключения аневризмы.

12.2.3.5. ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ОПЕРАЦИИ

В «холодном» периоде после кровоизлияния операцию следует выполнять безотлагательно по завершении необходимых обследований. Противопоказаниями к операции могут быть только тяжелые соматические заболевания или состояния.

В остром периоде показания к операции зависят от различных факторов. Основными считают состояние пациента, выраженность и динамику ангиоспазма и массивность кровоизлияния.

Для оценки клинического состояния больного с разорвавшейся аневризмой в настоящее время наиболее широко используют шкалу Hunt и Hess (1968) и шкалу Всемирной федерации нейрохирургических обществ (WFNS SAH Scale, 1988) (табл. 12.2, 12.3).

Таблица 12.2. Классификация Hunt и Hess (1968)

Стадия	Описание
I	Нет симптоматики или легкая головная боль, легкие менингеальные симптомы
II	Головная боль от умеренной до сильной, выраженные менингеальные симптомы. Нет очаговых симптомов, за исключением поражения ЧН (III пара)
III	Вялость, сонливость или легкая очаговая симптоматика
IV	Глубокое оглушение, умеренный или выраженный гемипарез, начальные признаки децеребра-ции, вегетативные нарушения
V	Децеребрационная ригидность, кома

Примечание. Серьезные системные заболевания и/или ангиоспазм, видимый на ангиограммах, переводят больного в более тяжелую стадию.

Эти шкалы имеют довольно тесную корреляцию.

В настоящее время приняты следующие критерии отбора больных на операцию в острой стадии разрыва аневризмы.

Таблица 12.3. Шкала WFNS SAH Scale (1988)

Стадия	GCS score*	Двигательный/речевой дефицит
I	15	Нет
II	14-13	Нет
III	14-13	Есть
IV	12-7	Есть или нет
V	6-3	Есть или нет

* GCS score - количество баллов по Шкале комы Глазго.

• В I-II стадии по классификации Hunt и Hess операция показана независимо от срока, прошедшего после кровоизлияния.

• В III-IV стадии основным критерием при определении показаний к операции становится показатель динамики ангиоспазма. Больных с умеренным или регрессирующим спазмом можно оперировать с весьма благоприятным исходом. Целесообразно воздержаться от операции у больных в IV стадии с признаками нарастающего или выраженного ангиоспазма, так как риск жизненно опасных осложнений у них выше, чем риск повторного кровоизлияния. Наиболее сложно определить показания к операции у больных III стадии при наличии признаков нарастающего или выраженного ангиоспазма. Активная хирургическая тактика у этих больных представляется более целесообразной, но вопрос о показаниях к операции следует решать с учетом всех факторов в каждом конкретном случае.

• В V стадии хирургическое вмешательство показано только больным с большими внутримозговыми гематомами, вызывающими дислокацию мозга. Операцию проводят по жизненным показаниям, можно ограничиться только удалением гематомы.

При массивном внутрижелудочковом кровотечении показано наложение наружного вентрикулярного дренажа.

При крупных и гигантских аневризмах с ***псев-дотуморозным течением*** показания к операции зависят от клинической картины заболевания, локализации и анатомических особенностей аневризмы. Определенное значение имеют также возраст больного и наличие сопутствующих заболеваний.

При случайных аневризмах до настоящего времени нет четкого мнения об обоснованности хирургических вмешательств. Считается, что необходимо оперировать больных с аневризмами размером >7 мм. Показания к операции становятся более определенными при увеличении аневризмы по мере наблюдения,

при семейной предрасположенности к кровоизлиянию (случаи кровоизлияния из аневризмы у близких родственников), а также у молодых пациентов.

12.2.3.6. ПРИНЦИПЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНЫМИ АНЕВРИЗМАМИ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

В «холодном» периоде заболевания специальной терапии перед операцией не требуется.

В остром периоде кровоизлияния перед операцией необходимы строгий постельный режим, контроль АД, электролитного состава крови, ежедневная ТКДГ. Медикаментозное лечение заключается в применении седативных, анальгезирующих препаратов и в поддержании адекватной перфузии мозга. Назначать антифибринолитики не рекомендуется, так как они не предотвращают повторного кровоизлияния, но усугубляют ишемию мозга и способствуют развитию арезорбтивной гидроцефалии. Лечение больных в III-V стадии по классификации Hunt и Hess нужно проводить в палатах интенсивной терапии или в условиях реанимационного отделения. Необходимы катетеризация центральной вены, мониторинг АД (систолическое давление должно быть <120-150 мм рт.ст.), сердечного ритма, водно-электролитного баланса, осмолярности и оксигенации крови со своевременной коррекцией возникающих нарушений. При неадекватном дыхании пациента следует перевести на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). В ряде клиник больным в тяжелом состоянии проводят установку вентрикулярного или субдурального датчика для контроля внутричерепного давления и адекватного проведения дегидратационной терапии (маннитол). Для предотвращения ангиоспазма назначают блокаторы кальциевых каналов (нимодипин). Предпочтение отдается пероральному применению препарата. Препарат более эффективен, если его начали применять до развития ангиоспазма. При уже появившемся спазме блокаторы кальциевых каналов не устраняют его, тем не менее исход заболевания несколько лучше, что может быть связано с их нейропротективным эффектом. При внутривенном введении блокаторов кальция следует учитывать, что они могут приводить к существенному снижению АД.

Анестезия

Прямые хирургические вмешательства по поводу аневризм проводят в условиях общей анестезии.

Основные задачи анестезиолога: предупреждение подъема АД в момент интубации и, при необходимости, его временное снижение при выделении аневризмы или возникшем кровотечении; релаксация мозга в доступных пределах; защита мозга от ишемии, особенно в тех случаях, когда приходится прибегать к временному клипированию артерий или управляемой артериальной гипотензии.

По окончании операции больного быстро пробуждают. Пациентов с исходно тяжелым состоянием (IV-V стадия по классификации Hunt и Hess), а также с осложнениями в ходе операции оставляют на ИВЛ и переводят в отделение интенсивной терапии.

Послеоперационные осложнения

В раннем послеоперационном периоде основные осложнения связаны с нарастанием ангиоспазма, ишемии и отека мозга у больных, оперированных в остром периоде кровоизлияния (рис. 12.15), а также с развитием ишемии при длительном временном кли-пировании артерий или их выключении в ходе операции.

Надежных методов предотвращения и устранения развившегося ангиоспазма в настоящее время не существует. После операции продолжают прием нимодипина до 10-14-х сут после САК. Необходимо поддерживать адекватное перфузионное давление, для этого используют вазопрессоры, кристаллоидные и коллоидные растворы. Терапию проводят в условиях мониторинга основных физиологических показателей и показателей состояния цереброваскулярной системы. Обязателен ежедневный контроль скорости кровотока в сосудах основания мозга методом ТКДГ. Для лечения симптоматического ангиоспазма можно внутриартериально вводить папаверин или верапа-мил. Этот метод может быть востребован примерно у 10% оперированных.

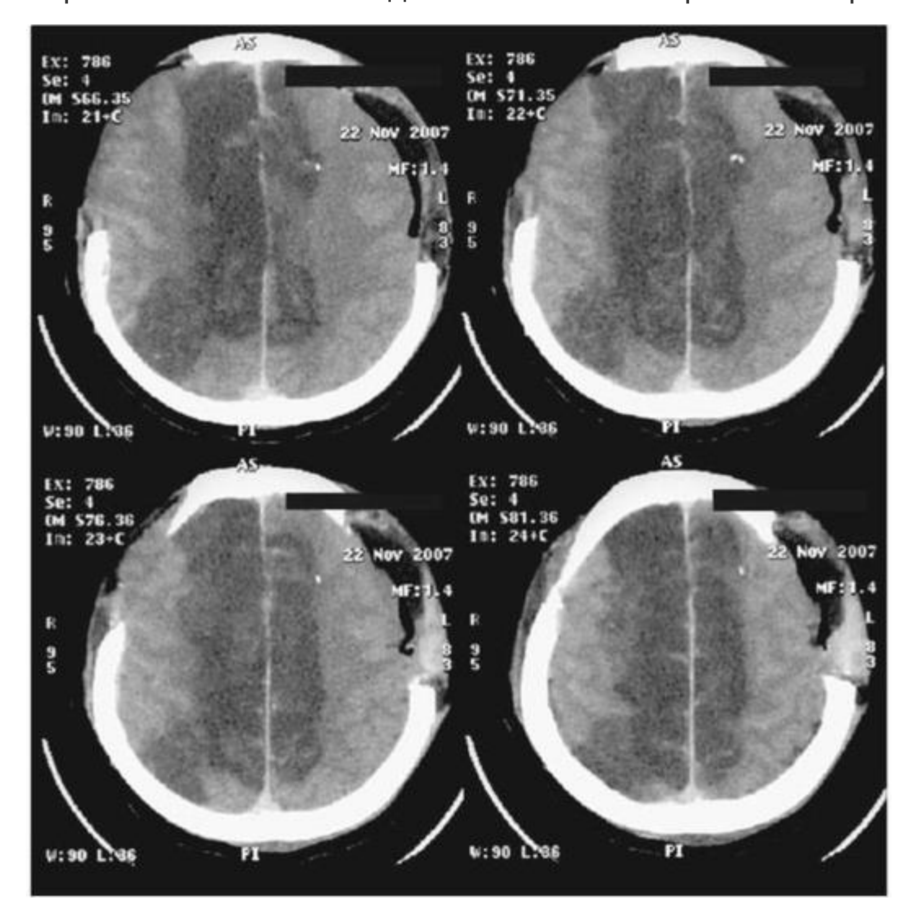


Рис. 12.15. Множественные очаги ишемии в бассейнах обеих передних и средних мозговых артерий вследствие выраженного диффузного ангиоспазма

Для лечения отека мозга используют главным образом маннитол, желательно под контролем внутричерепного давления с помощью датчика.

Ухудшение состояния больных может быть связано с отсроченным развитием гидроцефалии (рис. 12.16). В таких случаях необходимо решать вопрос о проведении шунтирующей операции на ликворной системе.

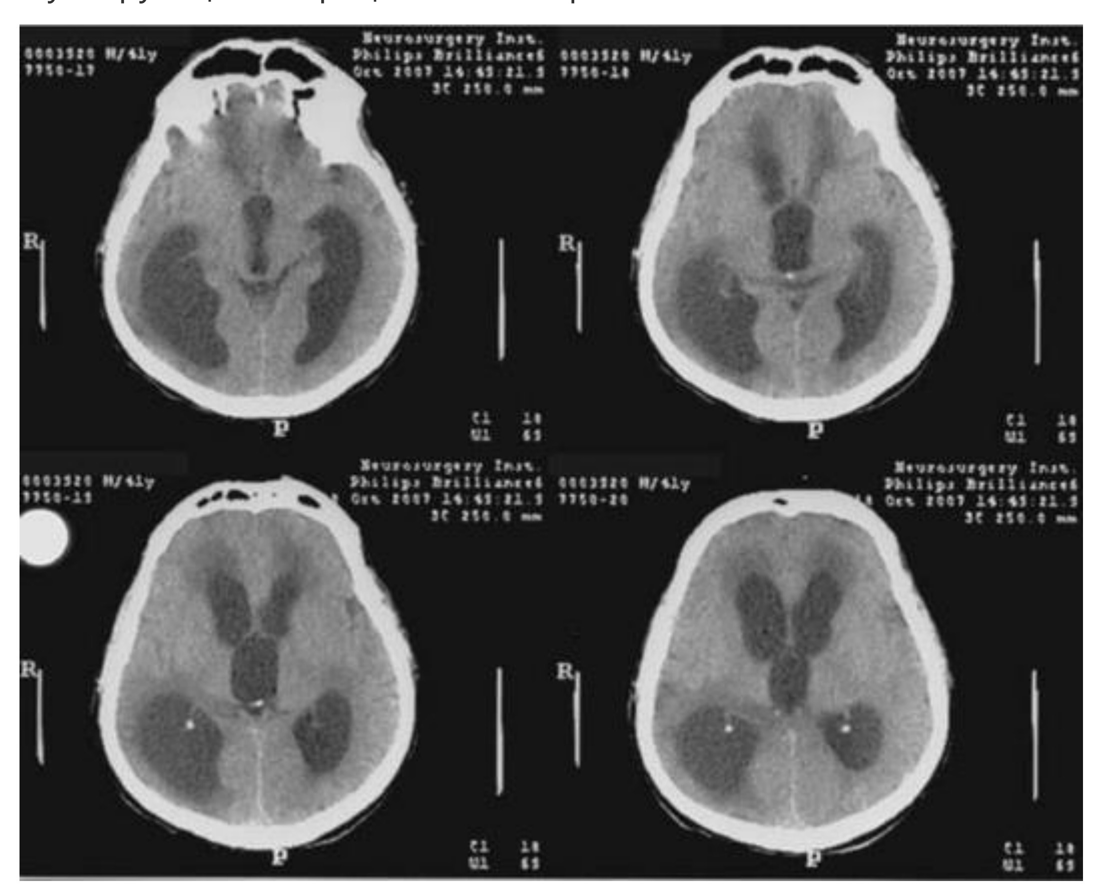


Рис. 12.16. Постгеморрагическая гидроцефалия

12.2.3.7. ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ОПЕРАЦИИ

Первоначально эндоваскулярное лечение аневризмы осуществляли с помощью баллона, введенного в ее полость. В последние два десятилетия широкое распространение получила методика окклюзии аневризмы с помощью отделяемых микроспиралей. В настоящее время появились и используются методики с установкой спиралей со стент- и баллон-ассистенци-ей, а также с установкой потокоперенаправляющих стентов. В некоторых случаях при гигантских аневризмах применяют метод проксимальной окклюзии баллоном несущего сосуда с предварительным исследованием коллатерального кровотока.

12.2.3.8. ВЫКЛЮЧЕНИЕ АНЕВРИЗМ ОТДЕЛЯЕМЫМИ МИКРОСПИРАЛЯМИ

Микроспирали состоят из платиновой проволоки. Они имеют различные диаметр и длину, которые подбирают в зависимости от размера аневризмы. Спираль доставляют в аневризму через предварительно введенный микрокатетер (рис. 12.17).

Операцию в большинстве случаев проводят под общим обезболиванием. Контрольную ангиографию, позволяющую определить полноту выключения аневризмы, выполняют непосредственно после операции и через 6, 12 и 24 мес.

Полной окклюзии полости аневризмы спиралями (100%) удается достичь примерно у 40% больных. Приблизительно в 15% случаев полнота выключения аневризмы составляет <95% ее объема.

12.2.3.9. ВЫКЛЮЧЕНИЕ АНЕВРИЗМ МИКРОСПИРАЛЯМИ СО СТЕНТ-АССИСТЕНЦИЕЙ

При лечении аневризм с широкой шейкой или аневризм малого размера (2-3 мм) применяются ассистирующие методики - стент- и баллон-ассистенция. Суть методики заключается в имплантации стента на уровне шейки аневризмы и последующей окклюзии полости аневризмы микроспиралями. Возможны различные варианты операции (рис. 12.18, I-III, см. цв. вклейку).
Первый способ - имплантация стента с последующей катетеризацией полости аневризмы и установкой спиралей через ячейки стента (Ia).

Второй способ - катетеризация полости аневризмы, установка спиралей, затем установка стента на уровне шейки аневризмы (Iв).

Третий способ используют при окклюзии аневризм области бифуркаций (Y-стентирование). Сначала выполняют стентирование каждой ветви развилки, затем проводят катетеризацию и окклюзию аневризмы спиралями (II).

Четвертый способ - техника «вафельного стаканчика». Ее используют для окклюзии аневризм, расположенных в области бифуркаций, когда угол отхож-дения ветвей не позволяет провести катетеризацию. Передний отрезок стента устанавливают из несущего сосуда в аневризму, затем проводят катетеризацию аневризмы и окклюзию ее микроспиралями (III).

Использование стентов предусматривает проведение дезагрегантной терапии как в до-, так и в послеоперационном периоде. Назначают двойную дезагрегантную терапию (клопидогрель, 75 мг/сут, и

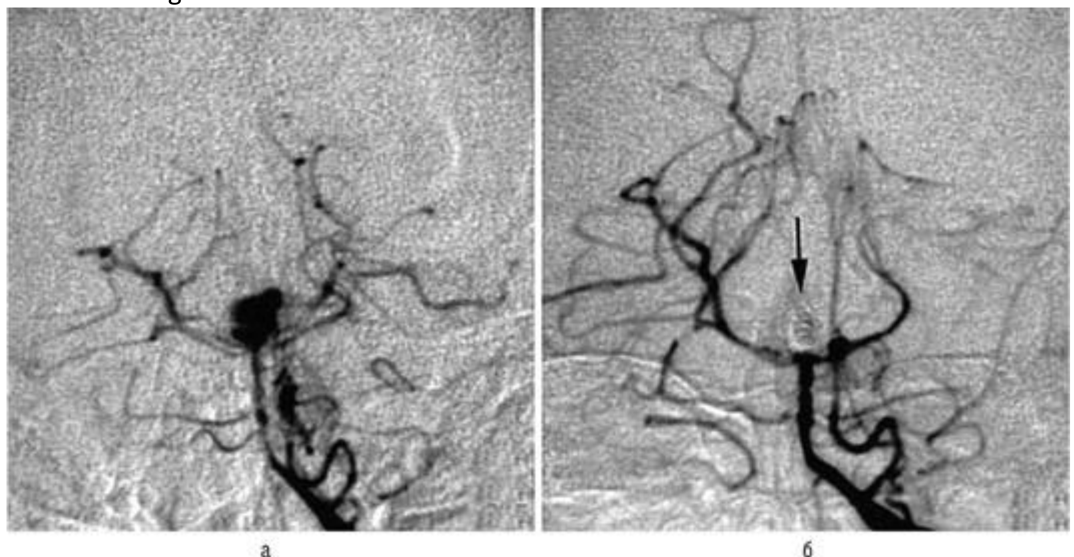


Рис. 12.17. Выключение аневризмы бифуркации основной артерии спиралями: а - левосторонняя вертебральная ангиография в прямой проекции; б - контрольная левосторонняя вертебральная ангиография в прямой проекции (стрелкой обозначены микроспирали в полости аневризмы)

аспирин, 100 мг/сут) за 72 ч до операции и в течение 6 мес после нее. Этот факт ограничивает применение методики в остром периоде разрыва аневризмы, а также у больных с сопутствующей патологией, сопровождающейся геморрагическим синдромом или иными системными нарушениями гемостаза.

12.2.3.10. ВЫКЛЮЧЕНИЕ АНЕВРИЗМ МИКРОСПИРАЛЯМИ С БАЛЛОН-АССИСТЕНЦИЕЙ

Методику баллон-ассистенции применяют в случаях аневризм с широкой шейкой, а также в случаях, когда применение стента противопоказано ввиду невозможности соблюдения антитромботического протокола. Первоначально осуществляют катетеризацию полости аневризмы. Далее баллон-катетер устанавливают в несущем сосуде на уровне шейки аневризмы. Затем, после раздувания баллона и временного перекрытия шейки, микроспирали укладывают в полость аневризмы (рис. 12.19, см. цв. вклейку).

12.2.3.11. ВЫКЛЮЧЕНИЕ КРУПНЫХ И ГИГАНТСКИХ АНЕВРИЗМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОТОКОПЕРЕНАПРАВЛЯЮЩИХ СТЕНТОВ

Потокоперенаправляющие стенты (ППНС) представляют собой саморасширяющиеся стенты с очень мелкими ячейками. Механизм действия устройства заключается в перенаправлении кровотока в несущий сосуд, что создает условия для тромбирования полости аневризмы без использования микроспиралей (рис. 12.20). Сроки тромбирования аневризмы могут варьировать от 3 до 12 мес. В отдаленном периоде

тромбированная аневризма подвергается инволюции, и ее объемное воздействие может регрессировать.

Как и при стент-ассистенции, условием использования ППНС является прием антиагрегантов по стандартной схеме (см. раздел 12.2.3.9), что является противопоказанием к использованию этих устройств

у больных в остром периоде кровоизлияния и проблематично у больных с кровоизлиянием в анамнезе.

Применение стент- и баллон-ассистирующих методик, а также ППНС в хирургии церебральных аневризм в значительной степени расширяет показания к их эндоваскулярному выключению и увеличивает количество реконструктивных операций при аневризмах сложной конфигурации.

12.2.3.12. ОСЛОЖНЕНИЯ

Интраоперационные осложнения связаны с разрывом аневризмы в ходе операции, перфорацией стенки аневризмы спиралью, тромбоэмболиями ветвей церебральных артерий из полости аневризмы, частичной или полной окклюзией несущего сосуда спиралью с развитием ишемии мозга.

Послеоперационные осложнения непосредственно после операции связаны с нарастанием анги-оспазма и ишемии мозга при операциях в остром периоде САК и с ишемией мозга в результате интра-операционных осложнений. При применении ППНС иногда наблюдаются осложнения в виде спонтанного разрыва аневризмы. Они связаны с быстрым тромби-рованием аневризмы с последующим асептическим воспалением стенки или с механическим воздействием тромба на нее. Профилактикой этих осложнений служит соблюдение антитромботического протокола, а также назначение стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов в раннем послеоперационном периоде.
В отдаленном периоде после операции существует риск повторного кровоизлияния при неполном выключении аневризмы. В связи с этим всем больным рекомендуют контрольное ангиографическое обследование через 6 мес после операции, а при необходимости - повторное вмешательство.

В целом частота осложнений при эндоваскулярном выключении аневризм составляет 10-15%.

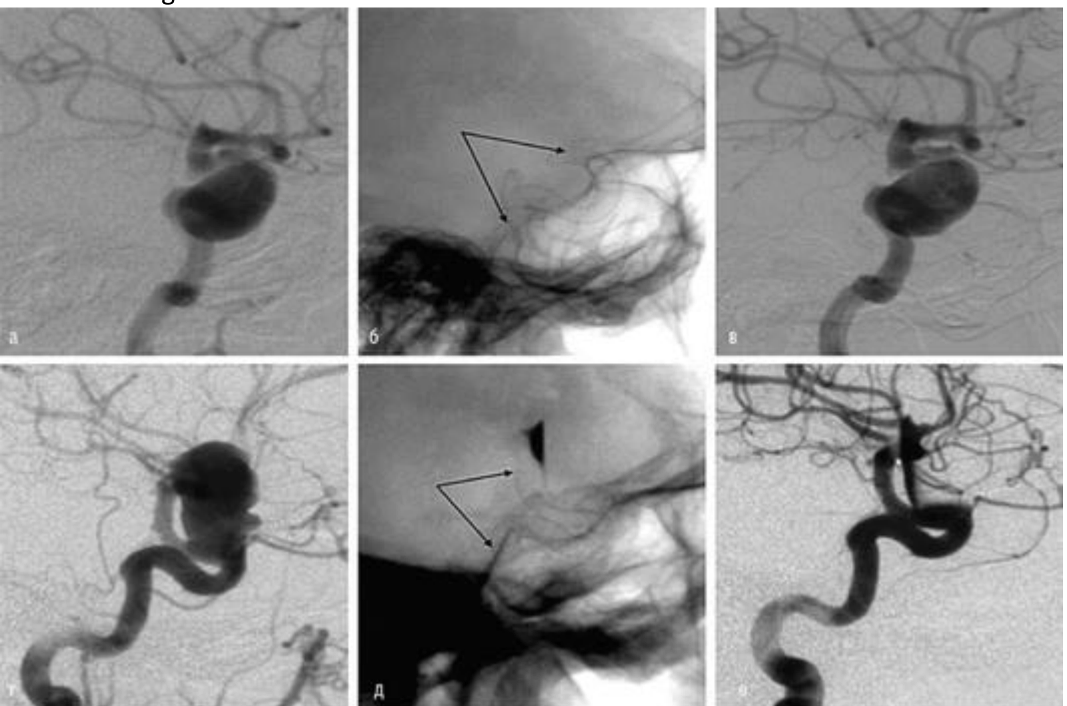


Рис. 12.20. Изменения гемодинамики в аневризмах непосредственно после установки стента: а, в - изменения не наблюдаются (крупная аневризма кавернозного сегмента внутренней сонной артерии); г, е - практически полная остановка кровотока в аневризме (гигантская параклиноидная аневризма внутренней сонной артерии; б, д - контуры стента (стрелками указаны границы стента)

12.2.3.13. ИСХОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АНЕВРИЗМ В ЦЕЛОМ

Исход лечения больных с артериальными аневризмами прежде всего зависит от стадии развития заболевания.

При прямых операциях в «холодном» периоде летальность практически отсутствует. Смертельные исходы и тяжелые осложнения, ведущие к инвалидности, регистрируют главным образом у больных с крупными и гигантскими аневризмами, а также с аневризмами вертебробазилярного бассейна.

При лечении больных в остром периоде послеоперационная летальность в лучших клиниках колеблется в пределах 10%, а общая смертность с учетом больных, которым операцию не проводили в связи с высоким риском, составляет около 20%. Тем не менее последний показатель значительно ниже, чем ожидаемая смертность при отсутствии хирургического вмешательства.

Среди выживших пациентов около 7% остаются инвалидами, нуждающимися в постоянном уходе. В то же время до 80% больных после операции могут вести независимый образ жизни, а около 40% возвращаются к трудовой деятельности.
Послеоперационная летальность при прямых и эндоваскулярных операциях в острой стадии примерно одинакова, а уровень инвалидизации несколько ниже при эндоваскулярных вмешательствах.

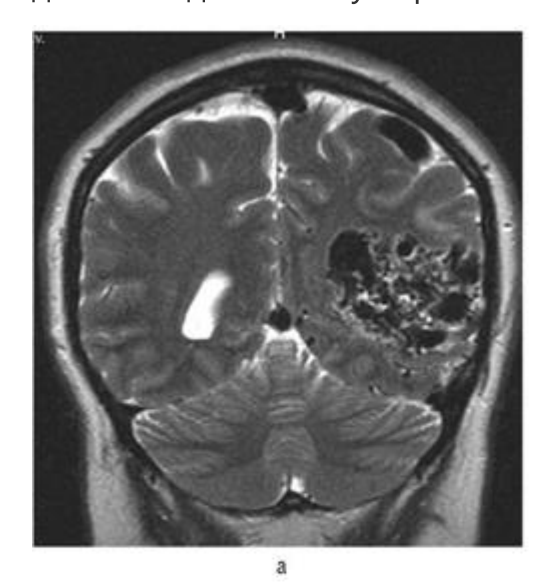
12.2.4. Сосудистые мальформации центральной нервной системы

О.Б. Белоусова, Ш.Ш. Элиава, С.Б. Яковлев

К сосудистым мальформациям центральной нервной системы (ЦНС) относят ряд врожденных патологических сосудистых образований, которые могут формироваться как в головном, так и в спинном мозге. По общепринятой классификации сосудистых мальформаций (McCormicK W.F., 1966) выделяют артериовенозные мальформации, кавернозные мальформации, венозные ангиомы и телеангиэкта-зии.

12.2.4.1. АРТЕРИОВЕНОЗНЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ

Артериовенозные мальформации (АВМ, артери-овенозные аневризмы) - врожденный порок развития сосудов, характеризующийся образованием прямых коммуникаций между артериями и венами. В результате формируются клубки уродливо сформированных сосудов, кровоток по которым резко ускорен. Капилляры, являющиеся неотъемлемым звеном нормально сформированной сосудистой сети, в мальформации отсутствуют. Размеры АВМ крайне вариабельны - от маленьких, едва заметных образований до гигантских мальформаций, занимающих большую часть доли или долей полушария мозга (рис. 12.21).



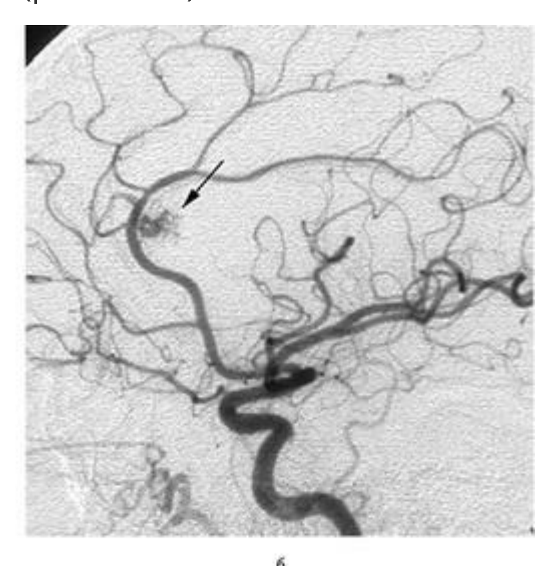


Рис. 12.21. Варианты размеров артериовенозных мальформаций (АВМ): а - крупная АВМ левой затылочной доли; магнитно-резонансная томография, режим T_2; б - микроАВМ мозолистого тела (стрелка); прямая каротидная ангиография, боковая проекция

Независимо от размера в мальформации выделяют афферентные (приводящие) артерии, клубок мальформации и эфферентные (отводящие) вены, по которым кровь попадает в венозное русло. АВМ чаще локализуются в поверхностных отделах больших полушарий, но могут располагаться в глубинных образованиях мозга, мозжечке и стволе. В связи с усиленной циркуляцией крови в АВМ отмечаются значительное

увеличение диаметра приводящих сосудов, резкое расширение вен, иногда с образованием крупных полостей. Стенки сосудов АВМ истончены, вследствие чего может возникать их разрыв с кровотечением в мозг, желудочки или субарахноидальное пространство. Большие АВМ, особенно отводящие кровь вены, которые могут быть частично тром-бированы, могут сдавливать прилежащие участки мозга. Кроме того, кровоснабжение мозга вблизи аневризмы хуже, чем других областях, поскольку большая часть крови устремляется в АВМ (феномен обкрадывания).

Распространенность. АВМ относятся к редкой патологии. Их распространенность в популяции составляет около 1,2 на 100 тыс. человек.

Клиническая картина. АВМ проявляются повторным интракраниальными кровоизлияниями, эпилептическими приступами и симптомами локального поражения мозга.

Кровоизлияния из АВМ чаще отмечаются в сравнительно молодом возрасте (20-40 лет), как правило, они сопровождаются формированием внутри-мозговых гематом. Для АВМ характерны повторные, нередко многократные кровоизлияния. Тем не менее риск этих кровоизлияний в целом низкий, и протекают они более благоприятно, чем при артериальных аневризмах, что в определенной степени объясняет их многократность. Наиболее тяжело протекают кровоизлияния, сопровождающиеся прорывом крови в желудочковую систему. Риск кровоизлияний выше в детском возрасте, при глубинном расположении АВМ, при АВМ мозжечка. Отмечено также, что маленькие АВМ могут давать более тяжелые кровоизлияния, чем распространенные. В большинстве случаев кровоизлияния сопровождаются появлением очаговых симптомов поражения мозга, соответствующих локализации АВМ и гематомы.

Фокальные эпилептические приступы как основное проявление заболевания характерны для крупных АВМ.

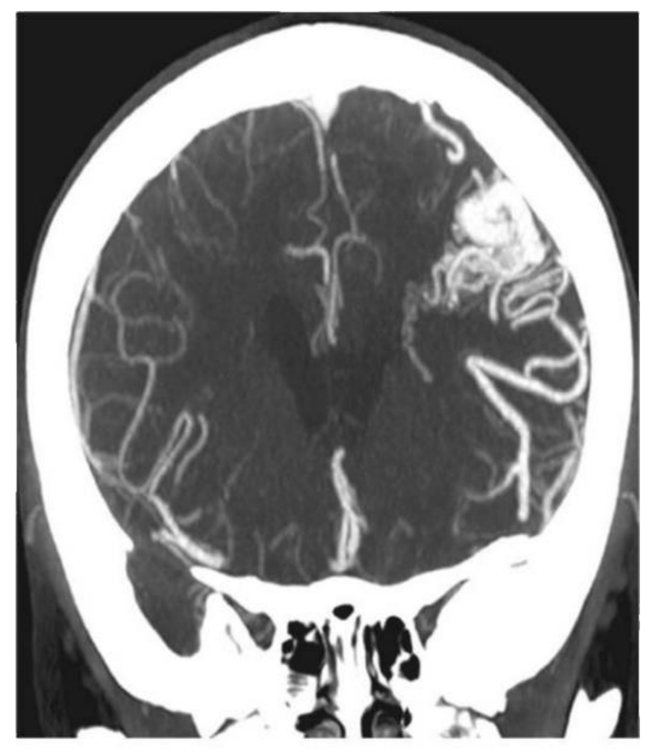
АВМ, особенно расположенные поверхностно, могут проявляться упорной головной болью.

Диагностика. Окончательный диагноз АВМ и представление о ее структуре и функциональных особенностях могут быть определены только на основании прямой ангиографии, СКА или МРА. При стандартной КТ могут быть установлены характер кровоизлияния и сопутствующая гидроцефалия. При крупных АВМ также может быть получено изображение самой АВМ в виде образования негомогенной плотности. МРТ более информативна, так как часто позволяет визуализировать афферентные и эфферентные сосуды АВМ и изменения в окружающих маль-формацию отделах мозга (рис. 12.21, 12.22).

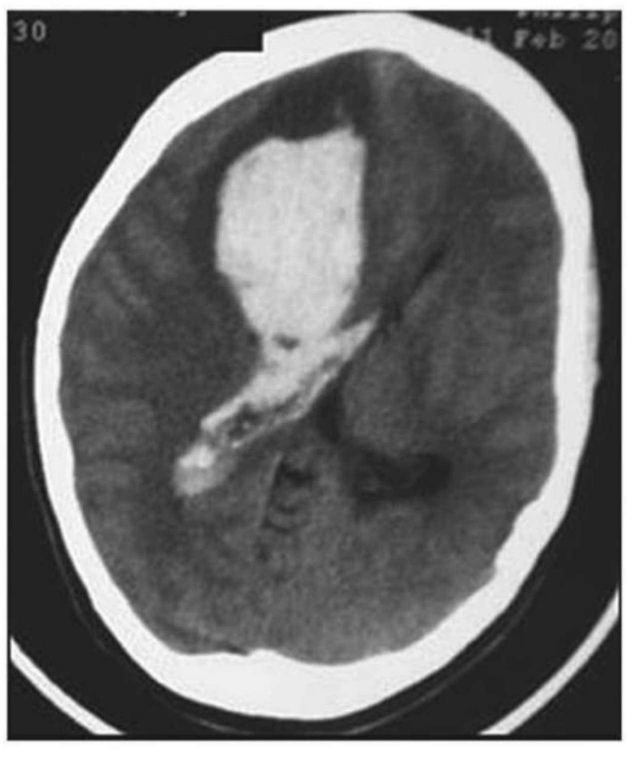
Тактика ведения

Тактика ведения больного с АВМ зависит от размеров, локализации и клинического течения мальформации.

При крупных и распространенных АВМ, проявляющихся эпилептическими приступами или хронической головной болью, предпочтительно ***консервативное*** симптоматическое лечение.



а



б

При кровоизлиянии из АВМ предпочтительно ***хирургическое*** лечение, за исключением случаев, когда АВМ расположена в функционально значимой области больших полушарий или в глубинных образованиях. Хирургическое вмешательство у таких больных может быть выполнено только при внутри-мозговых гематомах, угрожающих жизни, либо при рецидивирующих кровоизлияниях.

Рис. 12.22. Методы визуализации при артериовенозных маль-формациях (АВМ) головного мозга: а - спиральная компьютерная ангиография; АВМ конвекситальных отделов левой лобной доли; б - компьютерная томография; массивное паренхиматозно-вентрикулярное кровоизлияние из АВМ правой лобной доли

В настоящее время применяется несколько ***видов хирургического лечения*** АВМ либо их комбинация.

Радикальным методом лечения является ***удаление АВМ.*** Современная микрохирургическая техника позволяет успешно удалять даже большие, глубоко расположенные АВМ и АВМ, локализующиеся в функционально важных областях мозга (речевая, моторная) (рис. 12.23).

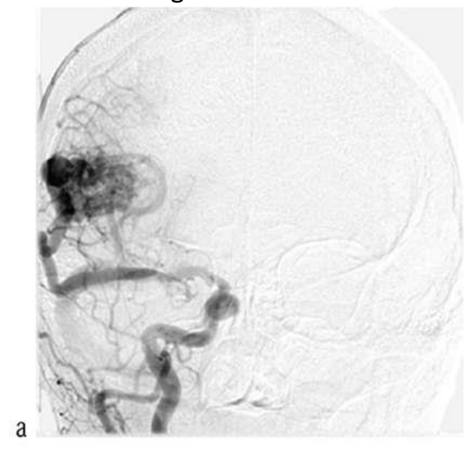


Рис. 12.23. Микрохирургическое иссечение артериовенозной мальформации правой височно-теменной области: а, б - прямая каротидная АГ до операции, прямая и боковая проекции; в, г - прямая каротидная АГ после операции, прямая и боковая проекции

Удаление АВМ начинают с обнаружения и выключения приводящих артерий, а в последующем - дренажных вен. Отступление от этого правила может привести к трагическим последствиям: отеку мозга и неконтролируемому кровотечению из сосудов АВМ. Оперируя под микроскопом, хирург выделяет клубок сосудов АВМ строго по границе с мозгом, коагулируя (или клипируя), а затем пересекая подходящие к нему артерии. Наличие гематом или кистозных полостей после перенесенных ранее кровоизлияний облегчает обнаружение и удаление АВМ.

При массивных кровоизлияниях из АВМ операция может ограничиться удалением гематомы или дренированием желудочковой системы с последующим лечением АВМ после выхода больного из тяжелого состояния.

Эндовазальное выключение АВМ. Наиболее распространенным и обоснованным является тромбирование той части АВМ, в которой имеются непосредственные коммуникации между артериями и венами, с помощью быстротвердеющих пластических масс или микроспиралей, подводимых к АВМ специальными катетерами. Чтобы добиться тромбирования большей части АВМ, иногда приходится проводить не одно, а несколько эндовазальных вмешательств (рис. 12.24).

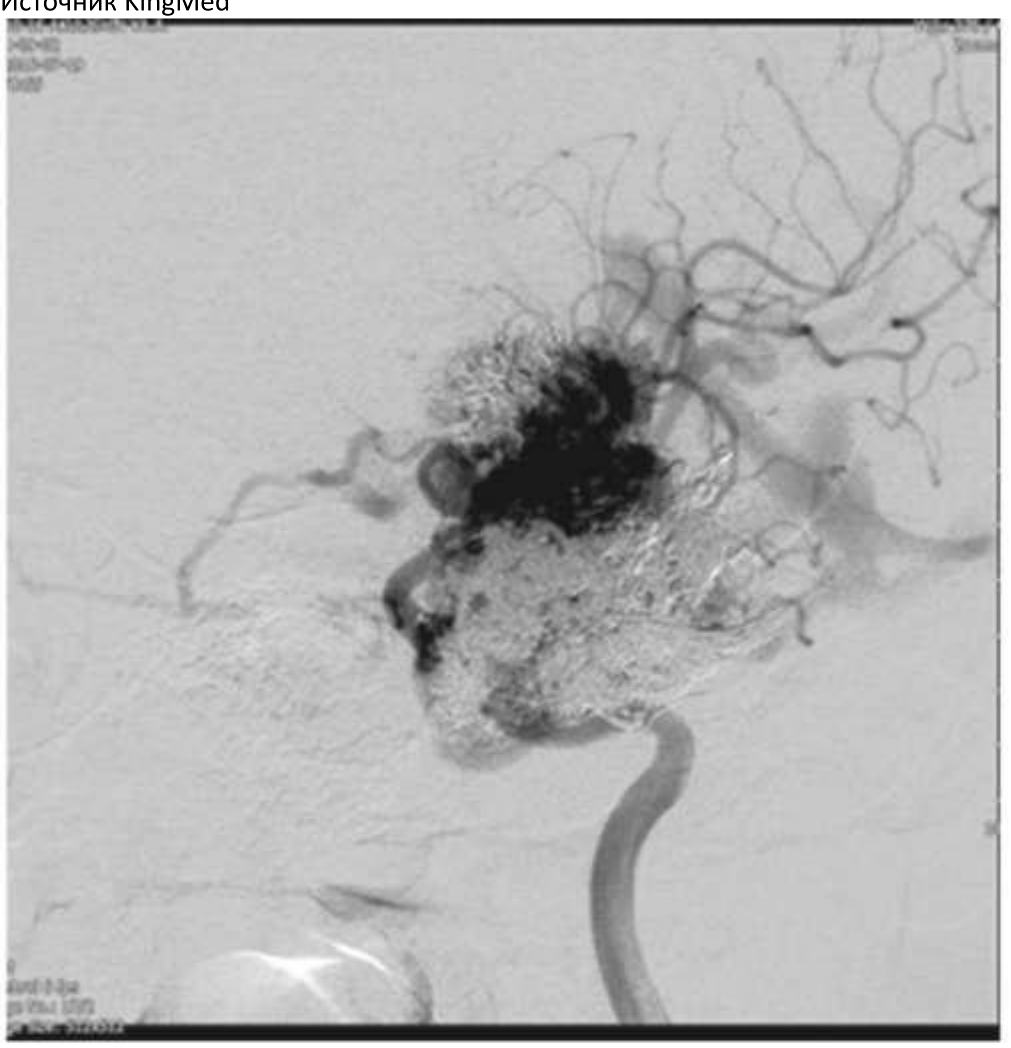


Рис. 12.24. Частичное эндовазальное выключение артериовенозных мальформаций передних отделов левой височной доли гистакрилом. Прямая каротидная АГ, боковая проекция

Тотальной облитерации АВМ удается добиться в 20-30% случаев (рис. 12.25).

Частичная облитерация АВМ повышает риск повторного кровоизлияния. Выключение приводящих артерий как метод лечения обосновано лишь в редких случаях. Как правило, эта операция малоэффективна, поскольку АВМ через некоторое время вновь начинает с той же интенсивностью заполняться из коллатеральных источников. Возможно комбинированное эндовазальное и прямое хирургическое лечение АВМ: сначала проводят эндовазальную операцию для уменьшения кровотока в АВМ, затем частично тромбированный клубок сосудов АВМ иссекают.

Радиохирургическое лечение. Небольшие, в первую очередь глубинные, АВМ могут быть облитерированы с помощью направленного строго сфокусированного облучения пучком фотонов или тяжелых частиц (протонов, ядер гелия и др.). С этой целью применяется специальная радиохирургическая аппаратура - гамма-нож, линейный ускоритель. Облучение вызывает пролиферацию интимы и приводит к запустеванию сосудов АВМ (рис. 12.26).

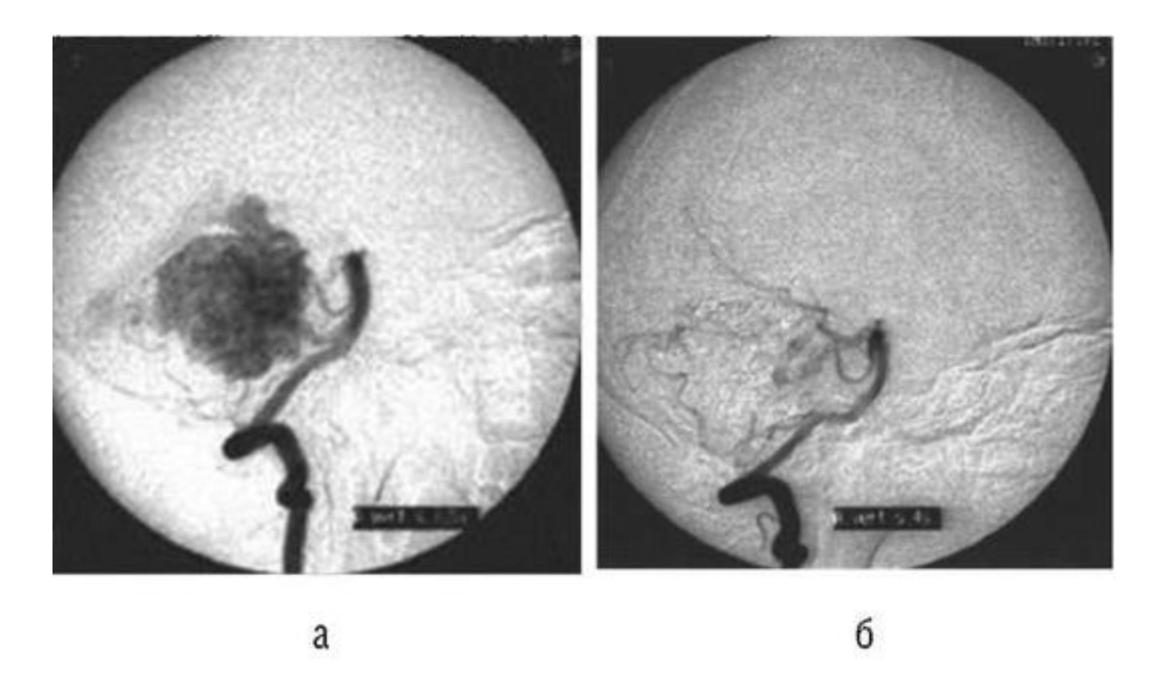
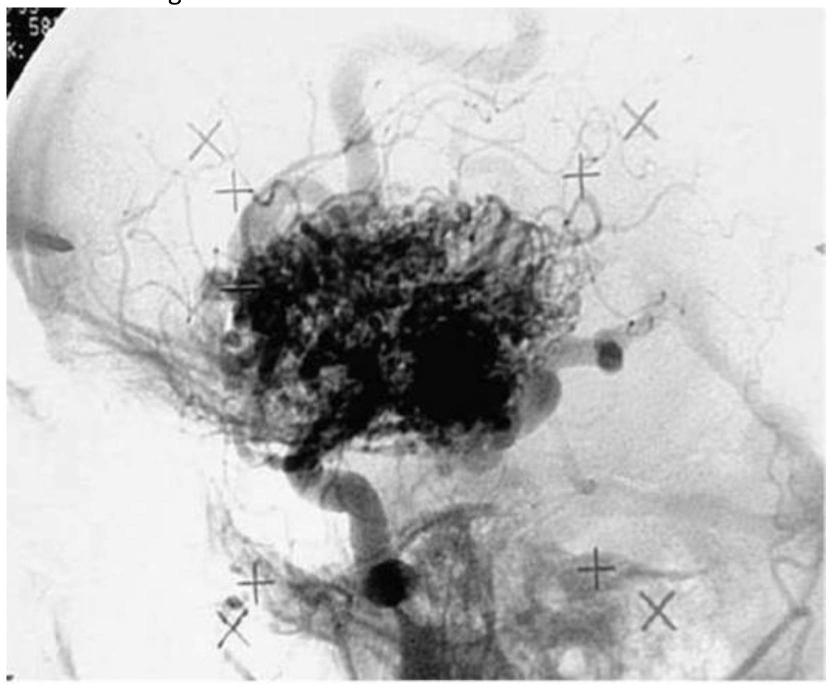
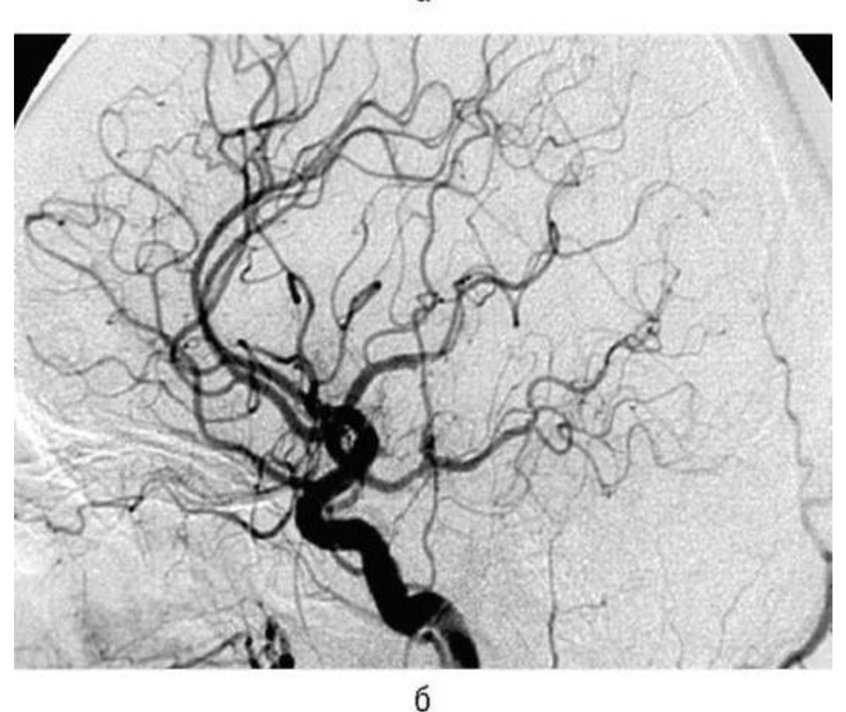


Рис. 12.25. Тотальное эндоваскулярное выключение артериовенозных мальформаций мозжечка: а - прямая вертебральная АГ до операции, боковая проекция; б - прямая вертебральная АПГ после операции, боковая проекция



а



б

Рис. 12.26. Радиохирургическое лечение артериовенозных мальформаций (АВМ): а - АВМ лобной доли до операции; прямая каротидная ангиография, боковая проекция; б - полная облитерация АВМ после радиохирургического лечения; прямая контрольная каротидная АГ через 1,5 года, боковая проекция

Необходимо иметь в виду, что облитерация наступает в срок от нескольких месяцев до 1,5-2 лет после облучения. В течение этого периода сохраняется опасность повторных кровоизлияний из АВМ.

Радиохирургия может быть использована для облитерации резидуальной части при неполном удалении АВМ, выявляемом при контрольной послеоперационной ангиографии. Радиохирургическое лечение после частичной облитерации АВМ эндовазальным способом малоэффективно.

АРТЕРИОВЕНОЗНЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ ВЕНЫ ГАЛЕНА

Своеобразным вариантом АВМ являются маль-формации (аневризмы) вены Галена, основным признаком которых служит шарообразное расширение вены Галена, которое часто достигает значительных размеров (рис. 12.27).

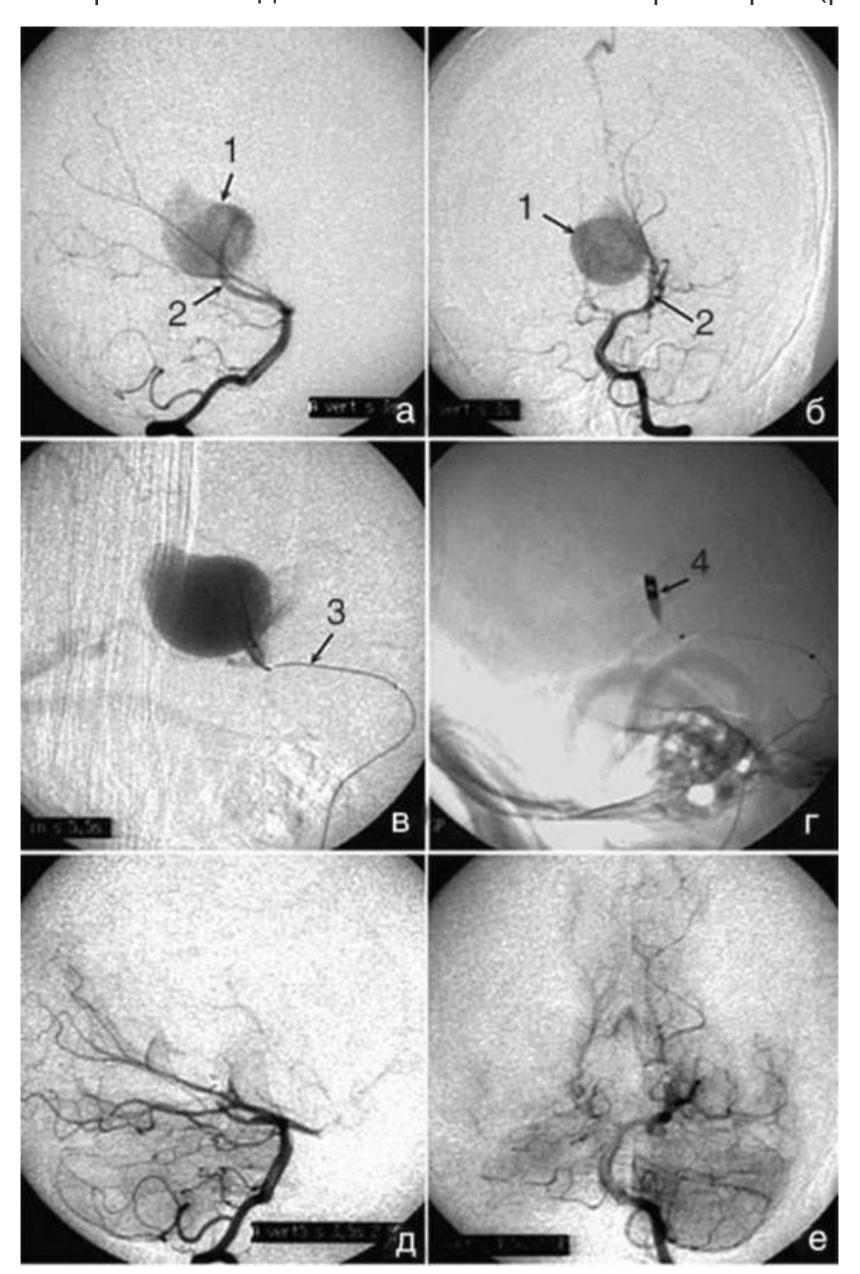


Рис. 12.27. Мальформация вены Галена и этапы ее выключения: а, б - контрастируется расширенная вена Галена, сброс крови в нее осуществляется из гипертрофированной задней ворсинчатой артерии; прямая АГ, боковая и прямая проекции; в - суперселективное контрастирование зоны артериовенозного шунта через микрокатетер, установленный в афферентный сосуд; г - остановка контрастного

вещества в афферентном сосуде после его окклюзии микроспиралями; д, е - контрольные АГ: мальформация полностью выключена из кровотока. 1 - Вена Галена; 2 - гипетрофированная задняя ворсинчатая артерия; 3 - тень микрокатетра в афферентном сосуде; 4 - тень микроспиралей, окклюзирующих афферентный сосуд

АВМ вены Галена может представлять собой прямой шунт между артериями системы задней мозговой артерии и веной либо иметь типичный конгломерат патологических сосудов с оттоком крови в вену Галена. Патологию выявляют, как правило, в младенческом возрасте, а в последнее время - внутриутробно. Ведущим клиническим симптомом аневризмы вены Галена служит выраженная окклюзион-ная гидроцефалия вследствие компрессии сильвиева водопровода. Иногда патология проявляется внутричерепным кровоизлиянием.

Лечение мальформаций вены Галена заключается в эндоваскулярной окклюзии афферентного сосуда баллоном или спиралью либо введении тромбирую-щих агентов при наличии патологического сосудистого клубка (см. рис. 12.27). Прямое хирургическое вмешательство в настоящее время не используется. При выраженной гидроцефалии выполняют шунтирующие операции. Как правило, лечение патологии достаточно эффективно.

КАВЕРНОЗНЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ

Кавернозные мальформации (каверномы, кавернозные ангиомы) представляют собой образования, состоящие из полостей, заполненных кровью (каверн). Они имеют округлую форму и бугристую поверхность синюшного цвета (рис. 12.28, см. цв. вклейку).

Ткани, окружающие каверному, чаще всего грубо изменены и имеют желтую окраску, свидетельствующую о перенесенных кровоизлияниях. Этот признак помогает обнаружить каверному в ходе операции. Вблизи каверномы нередко располагаются одна или несколько крупных вен.

При гистологическом исследовании каверномы представляют собой тонкостенные полости неправильной формы, стенки которых образованы эндотелием (рис. 12.29, см. цв. вклейку).

Каверны могут быть заполнены жидкой кровью либо тромбированы. Часто в строме образования обнаруживаются признаки повторных кровоизлияний в виде остатков гематом различной давности. Размеры каверном могут быть от микроскопических до гигантских (рис. 12.30, см. цв. вклейку).

До 80% каверном располагаются супратентори-ально. Типичная локализация супратенториальных каверном - лобная, височная и теменная доли мозга (65%). К редким относятся каверномы базальных ганглиев, зрительного бугра, желудочковой системы, ствола мозга, мозжечка и спинного мозга.

Распространенность. Каверномы встречаются с частотой 0,3-0,5%. В 10-20% случаев выявляются множественные каверномы. Заболевание чаще всего проявляется в 20-40 лет. Примерно в 25% случаев первые признаки болезни возникают до 18 лет. Большинство каверном остаются бессимптомными на протяжении жизни.

Этиология и патогенез. Каверномы могут быть спорадическими (врожденными) и наследственными, с аутосомно-доминантным типом наследования. К настоящему времени идентифицированы три гена, определяющие развитие болезни: *CCM1, CCM2 и CCM3.* Для наследственных каверном характерны множественные образования. Достоверные сведения о частоте наследственных каверном отсутствуют. К редкой форме относятся так называемые радио-индуцированные каверномы, которые формируются через несколько лет после облучения мозга в связи с другим заболеванием.

Клиническая картина. Типичным проявлением корковых и субкортикальных супратенториальных каверном являются эпилептические приступы. Их частота и характер варьируют в широких пределах, но имеется отчетливая тенденция к постепенному учащению и усложнению приступов. Какие-либо объективные неврологические симптомы у таких больных отсутствуют. В редких случаях каверномы этой локализации протекают с клинической картиной паренхиматозного кровоизлияния. Для глубинных каверном больших полушарий, каверном ствола мозга и мозжечка характерны проявления в виде острого или подострого развития очаговых симптомов с клинической картиной, соответствующей локализации. В этих случаях на КТ и МРТ, как правило, выявляют признаки кровоизлияний из каверном или признаки осумкованных гематом (рис. 12.31).

Рис. 12.31. Каверномa ствола мозга с кровоизлиянием

Появившаяся после кровоизлияния симптоматика постепенно частично или полностью регрессирует.

Риск кровоизлияния и повторного кровоизлияния из каверномы в целом низкий, но выше при субтенто-риальной локализации патологии.

Диагностика. Диагноз каверномы ЦНС можно с высокой степенью точности поставить только при МРТ. Желательно выполнять исследование в режимах SWI, так как он позволяет обнаружить каверномы размером <5 мм (рис. 12.32).

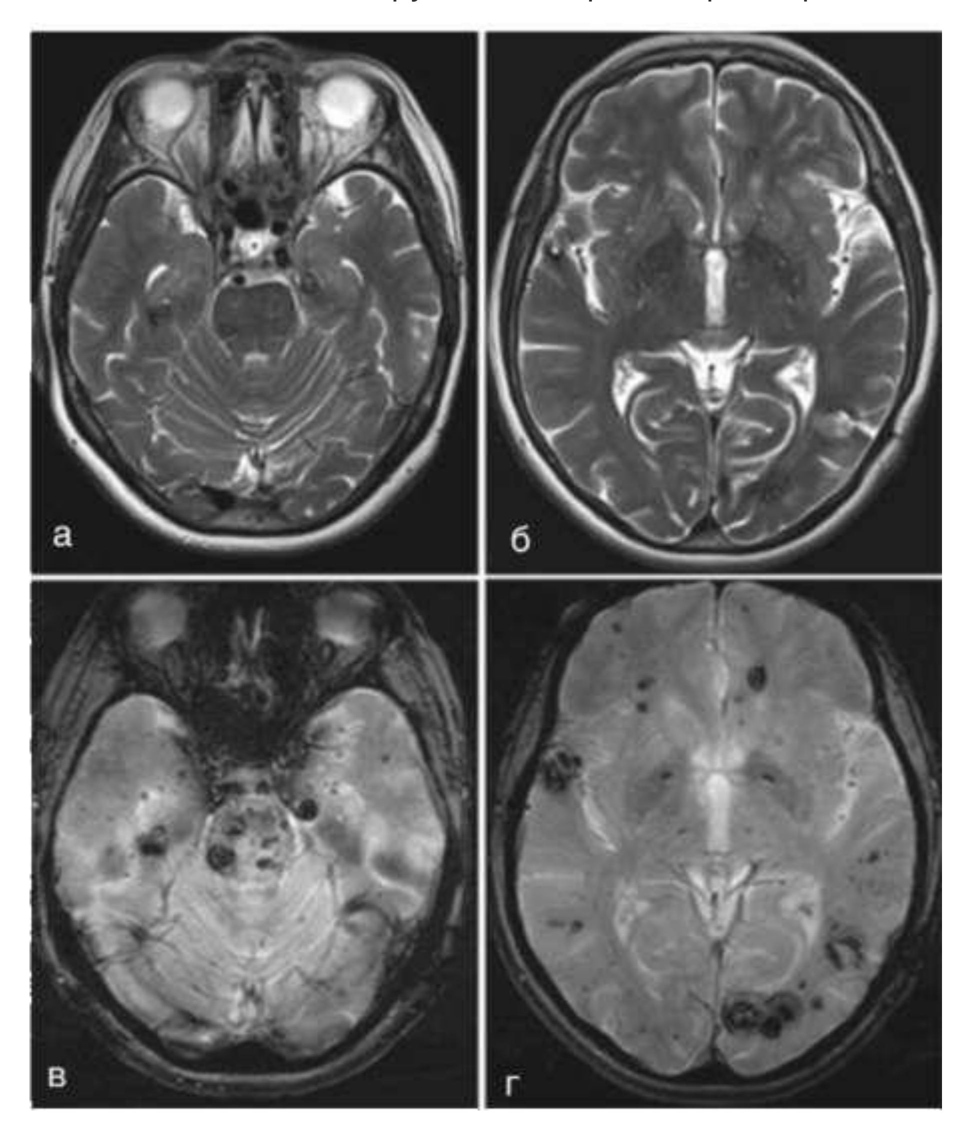


Рис. 12.32. Множественные наследственные сосудистые мальформации головного мозга при магнитно-резонансной томографии в разных режимах: а, б - режим T_2; в, г - режим SWI. Объяснения в тексте

В сомнительных случаях при дифференциальной диагностике с АВМ возможно проведение ангиографии, с опухолью - МРТ с введением контраста.

Тактика ведения. При выборе метода лечения следует руководствоваться тем, что заболевание, как правило, не угрожает жизни. Выбор метода лечения зависит прежде всего от локализации каверномы и клинических проявлений патологии. Возможные

варианты ведения - ***наблюдение, консервативная терапия, удаление каверномы (каверном), радиохирургия.***

12.2.4.2. МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЕ УДАЛЕНИЕ КАВЕРНОМ

К общим принципам удаления каверном относятся полное удаление каверномы, выбор наиболее щадящего метода удаления с сохранением окружающего мозгового вещества, сохранение окружающих каверному вен. При удалении глубинных каверном больших полушарий и каверном и гематом ствола мозга крайне важное значение имеет выбор адекватного доступа.

Операция показана в следующих случаях:

• каверномы больших полушарий, проявившиеся кровоизлиянием или эпилептическими припадками и расположенные в коре мозга или субкортикально, вне функционально значимых зон; каверномы латеральных отделов полушарий мозжечка, проявившиеся кровоизлиянием;
• корковые и субкортикальные каверномы больших полушарий, расположенные в функционально значимых зонах, глубинные каверномы больших полушарий, каверномы ствола мозга, кавер-номы медиальных отделов полушарий мозжечка, проявившиеся повторными кровоизлияниями с формированием стойких неврологических нарушений или тяжелого эпилептического синдрома.

Операция не показана в следующих случаях:

• корковые и субкортикальные каверномы больших полушарий, расположенные в функционально значимых зонах и протекающие с редкими эпилептическими приступами, хорошо поддающимися лечению антиконвульсантами, при отсутствии очаговых неврологических симптомов;

• корковые и субкортикальные каверномы больших полушарий, расположенные в функционально значимых зонах, глубинные каверномы больших полушарий, каверномы ствола мозга, каверномы медиальных отделов полушарий мозжечка, проявившиеся однократным кровоизлиянием с полным регрессом очаговых неврологических симптомов.

Помимо этих общих положений при решении вопроса об операции в каждом конкретном случае должны учитываться и другие факторы.

Радиохирургия каверном. Имеющиеся данные свидетельствуют о снижении риска кровоизлияния после облучения. Этот эффект наступает отсроченно. Имеется также общий для радиохирургии риск развития постлучевых осложнений. В связи с этим общепринято, что радиохирургическое лечение показано больным с каверномами, проявляющимися повторными кровоизлияниями, приводящими к стойкому неврологическому дефекту, и только в случаях, когда

существует высокий риск осложнений при микрохирургическом вмешательстве.

Бессимптомные каверномы не подлежат хирургическому лечению. Такие больные должны оставаться под наблюдением.

Исходы хирургического лечения каверном в целом благоприятны. При каверномах, проявляющихся эпилептическими приступами, прекращения приступов или улучшения удается достичь в 70-80% случаев. Наименее благоприятны исходы при удалении кавер-ном зрительного бугра и диэнцефальной области.
Перспективы лечения каверном, помимо совершенствования операций, лежат в изучении молеку-лярно-генетических основ развития заболевания.

12.2.4.3. ВЕНОЗНЫЕ АНГИОМЫ

Венозные ангиомы (ВА) - самая распространенная форма сосудистых мальформаций, которая в популяции встречается примерно в 3% случаев. Однако эта патология крайне редко проявляется клинически и потому, как правило, практически всегда является случайной находкой при обследовании по поводу неспецифических жалоб или какой-либо другой церебральной патологии. ВА представляет собой скопление умеренно расширенных вен, не имеющих питающих артерий или патологической капиллярной сети. Мозговое вещество между венами не изменено. Эти венозные скопления располагаются в паренхиме мозга как супратенториально, так и субтенториально, и чаще всего собраны в виде лучей к одному стволу («велосипедное колесо», «голова Медузы»). ВА выявляют при проведении прямой АГ или спиральной компьютерной томографической ангиографии. При магнитно-резонансной томографической ангиографии ВА диагностируются хуже (рис. 12.33).

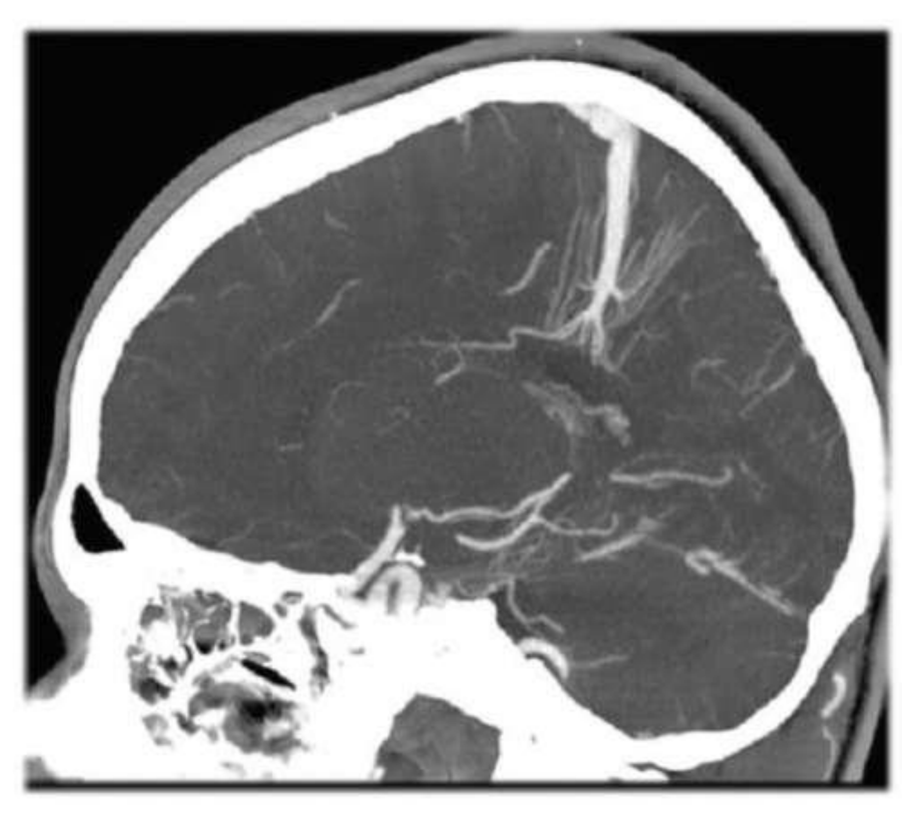


Рис. 12.33. Венозная ангиома теменно-центральной области; спиральная компьютерная томография-ангиография

Иногда паренхима мозга вокруг ВА изменена по типу глиоза или небольшого отека. Если в таких случаях имеются соответствующие выявленной области клинические симптомы (эпилептические приступы, преходящий неврологический дефицит), можно предположить, что эти явления связаны с локальным нарушением кровообращения в области ВА.

При выявлении ВА специального лечения не требуется. Удаление ВА противопоказано, так как оно сопряжено с развитием венозного инфаркта мозга.

12.2.5. Дуральные артериовенозные фистулы

С.Б. Яковлев

Дуральные (твердооболочечные) артериове-нозные фистулы (ДАВФ) составляют 10-15% всех интракраниальных сосудистых мальформаций. В основе формирования ДАВФ лежит патологическое сообщение между оболочечными артериями и венами или венозными синусами. Если фистула располагается в стенке синуса, то соустья называются артериосинусными.

Этиология и патогенез патологии недостаточно изучены. Считается, что большинство фистул являются приобретенными. Наиболее популярна теория реканализации тромбированного синуса. Локальная и региональная венозная гипертензия способствуют раскрытию и функционированию артериовенозных анастомозов, существующих в норме в твердой мозговой оболочке (ТМО). В то же время локальная тканевая гипоксия провоцирует процессы ангиогенеза. Все эти факторы создают условия для формирования и прогрессирования патологического артериовенозного шунтирования после реканализации синуса.

Клиническая симптоматика ДАВФ зависит от локализации фистулы. Наиболее часто фистулы формируются в области кавернозного, поперечного и сигмовидного синусов, гораздо реже в области верхнего сагиттального синуса, синусного стока, намета мозжечка и в других локализациях. Обычно симптомы дуральных фистул появляются без видимой причины. Иногда манифестации заболевания предшествуют гипертонический криз, вирусные инфекции, травма головы.

Имеется прямая зависимость между степенью затруднения венозного оттока, клиническими симптомами и прогнозом заболевания. Течение ДАВФ, дренирующихся в мозговые вены ретроградно (против нормального тока крови), в 40-80% случаев осложняется внутричерепными кровоизлияниями. Риск кровоизлияния повышается при вовлечении в дренирование соустий системы глубоких вен мозга. Клинические симптомы заболевания могут меняться за счет процессов тромбирования или стенозирования дренажных путей. В то же время не отмечено взаимосвязи между клинической симптоматикой и вариантами артериального кровоснабжения соустий.

12.2.5.1. ДУРАЛЬНЫЕ АРТЕРИОВЕНОЗНЫЕ ФИСТУЛЫ В КАВЕРНОЗНОМ СИНУСЕ

Симптоматика ДАВФ в кавернозном синусе схожа с симптоматикой при прямых каротидно-каверноз-ных соустьях. На первый план выступают симптомы затрудненного венозного оттока из орбиты, но существенно реже можно выслушать сосудистый шум. Выраженность симптомов может существенно варьировать. Особенностью кровоснабжения фистулы является вовлечение оболочечных ветвей как внутренней сонной (ВСА), так и наружной сонной артерий (НСА).
Лечение прямым хирургическим доступом практически невозможно. До недавнего времени наиболее

часто использовалась трансартериальная эмболиза-ция оболочечных ветвей НСА, участвующих в кровоснабжении, однако эффективность этого метода не превышала 20-30%. В настоящее время методом выбора является трансвенозная окклюзия кавернозного синуса, радикальность которой достигает 80% (рис. 12.34).

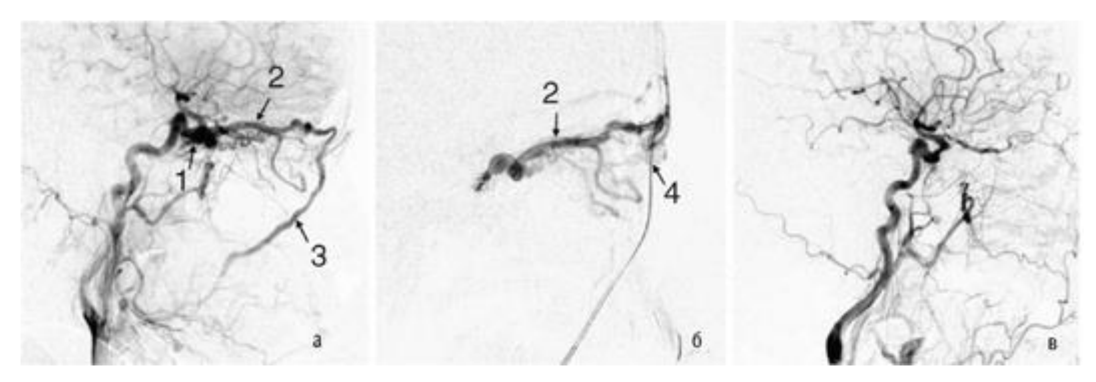


Рис. 12.34. Дуральные артериовенозные фистулы в кавернозном синусе. Кровоснабжение из оболочечных ветвей внутренней и наружной сонной артерий. Дренирование через верхнюю глазную вену. Трансвенозная окклюзия синуса микроспиралями и композицией Onyx: а - исходная ангиография общей сонной артерии; б - контрастирование дренажных путей фистулы через микрокатетер; в - контрольная ангиография, тотальное разобщение фистулы: 1 - кавернозный синус; 2 - верхняя глазная вена; 3 - лицевая вена; 4 - микрокатетер, проведенный в кавернозный синус через лицевую вену

12.2.5.2. ДУРАЛЬНЫЕ АРТЕРИОВЕНОЗНЫЕ ФИСТУЛЫ В ПОПЕРЕЧНОМ И СИГМОВИДНОМ СИНУСАХ

ДАВФ в поперечном и сигмовидном синусах характеризуются многоканальным кровоснабжением с вовлечением оболочечных ветвей НСА (затылочной и средней оболочечной артерий), ветвей ВСА, ветвей позвоночной артерии и даже других ветвей подключичной артерии.

В клинической картине заболевания превалирует общемозговая симптоматика (головные боли, иногда мигренеподобного характера), подавляющее большинство

больных ощущают грубый пульсирующий сосудистый шум в заушной области. При пальпации в заушной области можно определить симптом «кошачьего мурлыкания». Поскольку в ряде случаев соустье вызывает внутричерепную венозную гипертензию, примерно у 20% больных обнаруживаются застойные явления на глазном дне. В 5-7% случаев из-за ретроградного дренажа в мозговые вены происходят внутричерепные кровоизлияния. В случае прогресси-рования застойных явлений на глазном дне возможна утрата зрения вследствие вторичной атрофии зрительных нервов. В редких случаях может возникать симптоматика, аналогичная таковой при каротидно-кавернозном соустье.

Лечение хирургическое. Производившиеся в середине прошлого века прямые вмешательства оставлены из-за низкой эффективности и высокого риска тяжелых осложнений. Оптимальным методом лечения ДАВФ этой локализации является эндоваску-лярное лечение. Используют как суперселективную трансартериальную эмболизацию клеевыми композициями через оболочечные артерии, так и трансвенозную окклюзию синусов (рис. 12.35). В случаях неполного разобщения соустья проводят стереотаксическое лучевое лечение.

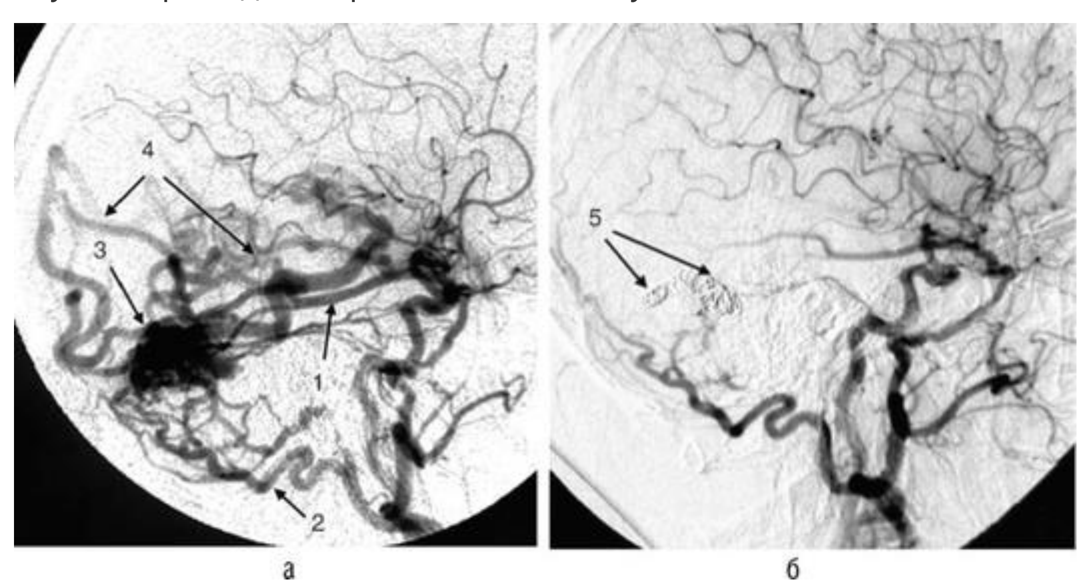


Рис. 12.35. Дуральные артериовенозные фистулы на изолированном участке поперечного синуса. Окклюзия полости синуса микроспиралями: а - исходная ангиография общей сонной артерии: кровоснабжение осуществляется из средней оболочечной артерии; ветвей затылочной артерии. Отток происходит по конвекситальным венам в ретроградном направлении; б - контрольная ангиография после операции - тотальное разобщение соустья. 1 - средняя оболочечная артерия; 2 - затылочная артерия; 3 - изолированная полость поперечного синуса; 4 - дренажные вены; 5 - тень микроспиралей; установленных в просвете синуса

12.2.5.3. ДУРАЛЬНЫЕ АРТЕРИОВЕНОЗНЫЕ ФИСТУЛЫ В ОБЛАСТИ НАМЕТА МОЗЖЕЧКА

Наиболее сложные для лечения фистулы.

Клинические проявления, как правило, связаны с интракраниальными кровоизлияниями, а также с объемным воздействием венозных коллекторов на ствол мозга. Ангиографическая картина характеризуется многоканальным кровоснабжением из ветвей как интра-, так и экстракраниальных артерий и дренажем в глубокие вены мозга, вены задней черепной ямки. Методом выбора является трансартериальная эмбо-лизация композицией Onyx.

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев при эндоваскулярном лечении ДАВФ используются трансартериальная и трансвенозная эмболизация адгезивными (nBCA) и неадгезивными (Onyx) композициями, а также трансвенозная окклюзия заинтересованных синусов микроспиралями. При невозможности эндоваскулярного вмешательства используют лучевые методы. В наиболее сложных случаях проводят комбинированное лечение - сочетание эндова-скулярного вмешательства с радиохирургией.

12.3. ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, В.В. Гудкова, А.В. Алехин

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК) - это медленно прогрессирующая дисфункция мозга, возникшая вследствие диффузного и/или мелкоочагового повреждения мозговой ткани, в условиях длительно существующей неполноценности церебрального кровоснабжения.

Синонимы ХНМК. В медицинской литературе встречается большое количество синонимов: дис-циркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия мозга, медленно прогрессирующее нарушение мозгового кровообращения, хроническая ишемическая болезнь мозга, цереброваскулярная недостаточность, сосудистая энцефалопатия, атеросклеротическая энцефалопатия, гипертоническая энцефалопатия, атеросклеротическая ангиоэнцефалопатия, субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия. К синонимам ХНМК можно отнести и болезнь мелких церебральных сосудов - широко обсуждаемое в последнее время направление в ангионеврологии.

В зарубежных источниках для обозначения дисфункции мозга на фоне цереброваскулярной патологии начиная с XVII в., когда в 1672 г. Thomas Willis описал постапоплектическую деменцию, по настоящее время наиболее широко используется термины «сосудистая деменция» и «сосудистые КН без деменции». В отечественной медицине, ориентированной на выявление ранних признаков заболевания и динамическое наблюдение за больным, в 1958 г. Г.А. Максудовым и В.М. Коганом было введено понятие «дисциркуляторная энцефалопатия». Однако в связи с неверной трактовкой данного синдрома как самостоятельной нозологической формы, что приводило к гипердиагностике ЦВЗ, было принято решение о прекращении применения этого термина, отражающего, по мнению ряда ученых, несуществующую болезнь.

ХНМК не является самостоятельным заболеванием, это цереброваскулярное осложнение различных патологических сердечно-сосудистых процессов. Для выявления первопричины, запускающей данное осложнение, и оптимизации лечения пациента необходимо его адекватное обследование.

Коды по МКБ-10. Кодируется ХНМК в рубрике I67. Другие цереброваскулярные заболевания: I67.8. Ишемия мозга (хроническая). I67.3. Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера). I67.4. Гипертензивная энцефалопатия.

Для указания причины ХНМК целесообразно воспользоваться дополнительными кодами, отмеченными звездочкой: АГ (I10*, I15*), артериальная гипотензия (I95*), заболевания сердца (I21*, I47*), церебральный атеросклероз (I67.2*), церебральная амилоидная ангиопатия (I68.0*), церебральный артериит при инфекционных,

паразитарных и других болезнях, классифицированных в других рубриках (I68.1*, I68.2*).

При наличии сосудистой деменции можно использовать дополнительный код (F01*).

12.3.1. Эпидемиология

Крупных эпидемиологических исследований частоты встречаемости ХНМК не проводилось, это связано с разночтениями в определении хронических форм ЦВЗ. Косвенно судить об их частоте можно, основываясь на эпидемиологических показателях распространенности инсульта, поскольку острое нарушение мозгового кровообращения, как правило, развивается на подготовленном хронической ишемией фоне, и этот процесс продолжает нарастать в постинсультном периоде. В России ежегодно регистрируют 400450 тыс. инсультов.

Учитывая зависимость ХНМК от возраста и особую значимость КН в ее проявлениях, ориентиром в частоте встречаемости может быть оценка распространенности познавательных расстройств в определенных возрастных группах. По результатам популяционно-территориального регистра, демен-ция выявляется у 5-20% пожилого населения (старше 60 лет). Распространенность сосудистых КН без деменции в 2 раза выше, чем сосудистых деменций. Имеются сведения о том, что при аутопсии сосудистые изменения, в основном на микроваскулярном уровне, обнаруживаются примерно у $^{1}/_{3}$ пожилых лиц и что этот показатель может соответствовать реальной распространенности ХНМК в данной возрастной группе.

12.3.2. Профилактика

Факторы риска развития острой и хронической ишемии головного мозга едины, поэтому профилактические рекомендации и мероприятия не отличаются от отраженных в разделе «Ишемический инсульт».

12.3.3. Скрининг

Скрининг-обследование для выявления ХНМК целесообразно проводить лицам старше 60 лет, имеющим сосудистые факторы риска (АГ, атеросклероз, СД, заболевания сердца и периферических сосудов). При ХНМК патологический процесс локализуется на микроциркуляторном уровне (МЦУ) головного мозга. Для оценки состояния этого уровня отсутствуют общедоступные методы исследования. В то же время скрининг-обследование в виде аускультации сонных артерий, УЗИ магистральных артерий головы, нейропсихологического тестирования и нейровизуа-лизации головного мозга позволит оценить состояние крупных и средних мозговых сосудов, выявить даже малозаметную когнитивную дисфункцию, а также уже имеющиеся морфологические последствия поражения МЦУ (лейкоареоз, лакунарное состояние).

12.3.4. Этиология

Среди основных факторов риска рассматривают АГ и атеросклероз, часто сочетающиеся между собой. К ХНМК могут привести и другие заболевания сердечно-сосудистой системы, которые сопровождаются падением системной гемодинамики: хроническая сердечная недостаточность, постоянные и пароксиз-мальные формы аритмий. В формировании ХНМК имеет значение наличие аномалии сосудов головного мозга, шеи, плечевого пояса, аорты, особенно ее дуги, которые могут не проявляться до появления в этих сосудах атеросклеротического, гипертонического или иного приобретенного процесса. Большую роль в развитии ХНМК в последнее время отводят венозной патологии, не только интра-, но и экстракраниальной. Определенную роль в формировании хронической ишемии мозга могут играть компрессии сосудов, как артериальных, так и венозных. Учитывать следует не только спондилогенное влияние на сосуды, но и сдавление их измененными соседними структурами (мышцами, фасциями). Неблагоприятно на МК влияет низкое АД, особенно у пожилых людей. У этой группы больных может развиваться поражение мелких артерий головы, связанное с сенильным артериосклерозом. Еще одной причиной ХНМК у пожилых пациентов бывает церебральный амилоидоз - отложение амилоида в поверхностных сосудах мозга, приводящее к дегенеративным изменениям стенки сосудов с возможным их разрывом.
Весьма часто клинические признаки ХНМК выявляют у больных СД. Данное коварное заболевание проявляет себя лишь при наличии тех или иных сосудистых осложнений СД, локализованных как на макро-, так и на микрососудистом уровнях. К ХНМК могут приводить и другие патологические процессы: ревматизм и иные заболевания из группы коллаге-нозов, специфические и неспецифические васкулиты, заболевания крови и т.д. В МКБ-10 эти состояния классифицируют в рубриках указанных нозологических форм, что определяет правильную тактику лечения.

Уточнение ведущих факторов развития ХНМК на сегодняшний день является непростой задачей.

Исследователи отмечают, что болезнь мелких церебральных сосудов может бессимптомно прогрессировать в течение многих лет, прежде чем стать клинически значимой. Клинически выявляемая энцефалопатия часто бывает смешанной этиологии, в развитии которой участвует множество факторов и механизмов развития, причем некоторые их них выполняют лишь роль провоцирующих ишемию событий.

Основные факторы риска хронической недостаточности мозгового кровообращения:

- АГ;
- атеросклероз и атеротромбоз ***экстра-*** и ***интра-краниальных сосудов;***
- наследственные ангиопатии (CADASIL и др.);

• церебральная амилоидная ангиопатия;

• аномалии сосудов;

• венозная патология;

• компрессия сосудов;

• болезни сердца с признаками хронической недостаточности кровообращения;

• нарушения сердечного ритма;

• артериальная гипотензия;

• СД;

• васкулиты;

• заболевания крови.

12.3.5. Патогенез

Несмотря на многообразие факторов риска, все они приводят к достаточно унифицированным морфологическим и клиническим проявлениям ХНМК, патогенез формирования которых не раскрыт до настоящего времени.
Для адекватной работы мозга необходим высокий уровень кровоснабжения. Головной мозг, составляющий 2,0-2,5% массы тела, потребляет 20% циркулирующей в организме крови и 20% всего поступающего кислорода. Величина мозгового кровотока, даже в состоянии покоя, должна быть не менее 50 мл на 100 г/мин - это позволяет обеспечивать адекватную доставку в мозг основных метаболических субстратов (кислорода - 4 мл на 100 г/мин и глюкозы - 30 мкмоль на 100 г/мин). Таким образом, вышеотмеченные факторы риска могут приводить не только к нарушению церебральной гемодинамики, но и к гипоксически-метаболическим процессам в головном мозге. Это сопровождается снижением энергообеспечения клеточных процессов, нарушением межклеточных взаимодействий, запуском патологических реакций, таких как глутамат-кальциевый каскад, оксидативный стресс, и способствует дегенерации нейронов.

При ХНМК в большей степени страдает субкортикальное белое вещество, особенного в лобных отделах, что можно объяснить особенностями кровоснабжения мозга. Белое подкорковое вещество получает кровь из терминальных артерий с небольшим количеством коллатералей, и мозговой кровоток на этом уровне в 3-4 раза ниже, чем в сером веществе. С нарастанием инволюционных процессов редуцируется физиологическая фронтальная гиперемия.

Сосуды, кровоснабжающие головной мозг, подразделяются на 3 структурно-функциональных уровня:

1) магистральные артерии головы - сонные и позвоночные, несущие кровь к мозгу и регулирующие объем мозгового кровотока;

2) поверхностные и перфорирующие артерии мозга, распределяющие кровь по различным регионам мозга;

3) сосуды микроциркуляторного русла, обеспечивающие метаболические процессы.

Нарушение на каждом этом уровне может привести к развитию ХНМК, но для формирования клинической реализации обязательна дисфункция на МЦУ.
До возникновения заметных клинических симптомов ХНМК, на протяжении неопределенного периода времени происходят изменения в сосудах и веществе головного мозга. Длительное бессимптомное течение в условиях пролонгированного воздействия факторов риска обусловлено компенсаторными возможностями, такими как коллатеральное кровообращение, пластичность мозга, ауторегуляция мозгового кровотока (поддержание стабильного кровотока в мозге независимо от колебаний АД).

При длительно существующей, неадекватно леченной артериальной гипертензии обнаруживаются разнообразные изменения сосудов: утолщение стенки (липогиалиноз), формирование микроаневризм, извитость и перегибы артерий, эндотелиальная дисфункция, изменяется реактивность сосудов. Какое-то время адекватная перфузия мозга поддерживается повышением сосудистого сопротивления, что приводит к увеличению нагрузки на сердце с формированием гипертрофии миокарда. Несмотря на то что первичной мишенью АГ являются мелкие перфорирующие артерии, кровоснабжающие подкорковое белое вещество и подкорковые ядра, указанные выше сосудистые изменения приводят к распространению патологического процесса как на МЦУ, так и на более крупные сосуды головного мозга. Показано, что АГ способствует стимулированию атеросклеротических проявлений как в интра-, так и в экстракраниальных артериях.

Атеросклеротический процесс, первоначально локализующийся в крупных магистральных артериях головы, приводит к гемодинамической перестройке сосудов среднего и мелкого калибра с постепенным нарастанием ХНМК. Большая роль в ограничении нежелательных последствий атеросклеротических изменений отводится коллатеральному кровотоку. Согласно закону Фуа, чем дистальнее окклюзия, тем сильнее страдает мозг, поскольку возможности коллатерального кровообращения ограничиваются. У ряда пациентов атеросклеротическое поражение сосудов мозга бывает множественным, локализуясь в экстра-и интракраниальных отделах сонных и позвоночных артерий, а также в артериях, формирующих вилли-зиев круг, и его ветвях, что практически нивелирует коллатеральный кровоток.
Нестабильные гетерогенные атеросклеротические бляшки с рыхлой покрышкой могут стать источником артерио-артериальной эмболии с окклюзией мелких сосудов. Кроме того, окисленные липопротеины низкой плотности, составляющие основу атероскле-

ротической бляшки, выступают в качестве антигенов, вызывая образование аутоантител, которые играют определенную роль в патогенезе болезни мелких сосудов головного мозга.

Основные события при ХНМК развиваются на МЦУ, к которому относятся: артериолы, капилляры, венулы. С оболочками сосудов МЦУ тесно взаимодействуют нейроны и астроциты, регулируя локальный мозговой кровоток в ответ на метаболические потребности мозга. Данный феномен называется функциональная гиперемия или нейрососудистое сопряжение, а обеспечивающий его комплекс - нейроваскулярная единица. Особенностью сосудов ЦНС является наличие ГЭБ, который непроницаем для клеток, белков и ряда биологически активных веществ, циркулирующих в крови. ГЭБ состоит из эндотелиальных клеток, соединенных между собой белками плотных контактов, располагающихся на непрерывной базаль-ной мембране. На уровне капилляров целостность ГЭБ определяется также перицитами, которые плотно соединены с эндотелиальными клетками, окутаны базальной мембраной и периваскулярными синапти-ческими нервными окончаниями астроцитов.

Патология на МЦУ проявляется: дисфункцией гладкомышечных клеток стенок артериол; снижением плотности капилляров; уменьшением количества перицитов; дефектами базальной мембраны; потерей или дисфункцией плотных контактов; эндотелиаль-ной дисфункцией; нарушением целостности ГЭБ и повышением его проницаемости. Это приводит к снижению мозгового кровотока (гипоперфузии), нарушению адаптивных реакций (ауторегуляции, нейро-сосудистого сопряжения и др.), активации иммунного повреждения ГЭБ, протромботической активности.
Морфологические изменения при ХНМК, обусловленные микроангиопатий и локализованные в подкорковых структурах, представлены мелкими кистами, лакунами, микротромбозами, расширением пери-васкулярных пространств Вирхова-Робина, демиели-низацией, вторичной церебральной атрофией.

Лейкоареоз, отражающий поражение белого вещества при МРТ, локализуется в перивентрикулярной зоне. Повреждение этой области, места компактного прохождения корково-подкорковых проводящих путей, является морфологическим субстратом для формирования синдромов разобщения, свойственных ХНМК. Кроме того, локализация патологического процесса в перивентрикулярной зоне снижает возможности нейроногенеза у пациентов с ХНМК. Особенно ограничена эта возможность при сочетании с сосудисто-дегенеративным процессом, когда страдает и другая зона, сохраняющая нейроногенез у взрослого человека - гиппокамп.

В зависимости от характера повреждения и преимущественной локализации патологического процесса выделяют два основных патогенетических варианта ХНМК. При диффузном двустороннем поражении белого вещества - лейкоэнцефалопатический, или субкортикальный бисвангеровский, вариант, а при

наличии множественных лакунарных очагов - лаку-нарный вариант сосудистой энцефалопатии. В практике нередко встречаются смешанные процессы, когда на фоне диффузного поражения белого вещества обнаруживаются множественные мелкие инфаркты и кисты.

Лакунарный вариант чаще всего обусловлен непосредственной окклюзией мелких сосудов, формирующейся при микроангиопатиях различного генеза. При гипертонической ангиоэнцефалопатии лакуны располагаются в белом веществе лобной и теменной долей, скорлупе, мосту, таламусе, хвостатом ядре. В развитии ХНМК при АГ помимо лакунарного поражения, приводящего к субкомпенсированной ишемии мозга, важную роль играют повторные гипертонические кризы. Тяжелые гипертонические кризы нередко сопровождаются срывом ауторегуляции мозгового кровотока с развитием острой гипертонической энцефалопатии, всякий раз усугубляя течение ХНМК.

В патогенезе диффузного поражения белого вещества ведущим является гипоперфузия мозга, которая может быть обусловлена стенооклюзирующим поражением как мелких, так и крупных сосудов. Дополнительными факторами риска, приводящими к снижению мозгового кровотока, служат повторные эпизоды падения системной гемодинамики - артериальной гипотензии. Причиной падения АД могут быть неадекватная антигипертензивная терапия, снижение сердечного выброса, нарушение сердечного ритма, ортостатическая артериальная гипотензия вследствие вегетативной недостаточности. В условиях нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока, свойственной ХНМК, даже незначительное снижение АД может привести к развитию ишемии в зонах смежного кровоснабжения. Отмеченные зоны нередко бывают клинически «немыми» как при обратимой ишемии, так и при развитии инфаркта мозга.

В условиях хронической гипоперфузии - основного патогенетического звена хронической недостаточности мозгового кровообращения - механизмы компенсации могут истощаться, энергетическое обеспечение мозга становится недостаточным, в результате сначала развиваются функциональные расстройства, а затем и необратимое морфологическое повреждение. При хронической гипоперфузии мозга выявляют замедление мозгового кровотока, уменьшение содержания кислорода и глюкозы в крови (энергетический голод), оксидативный стресс, сдвиг метаболизма глюкозы в сторону анаэробного гликолиза, лактат-аци-доз, гиперосмолярность, капиллярный стаз, склонность к тромбообразованию, деполяризацию клеточных мембран, активацию микроглии, начинающей синтезировать нейротоксины, что наряду с другими патофизиологическими процессами приводит к гибели клеток. У больных с церебральной микроанги-опатией нередко выявляют гранулярную атрофию корковых отделов.

Острые и хронические формы ишемического нарушения мозгового кровообращения могут переходить одна в другую. Ишемический инсульт, как правило, развивается на

уже измененном фоне. У больных выявляют морфофункциональные, гистохимические, иммунологические изменения, обусловленные предшествующим дисциркуляторным процессом (в основном атеросклеротической или гипертонической ангиоэнцефалопатией), признаки которого значительно нарастают в постинсультном периоде. Острый ишемический процесс, в свою очередь, запускает каскад реакций, и часть из них завершается в остром периоде, а часть сохраняется на неопределенный срок и способствует возникновению новых патологических состояний, приводящих к нарастанию признаков ХНМК.

Патофизиологические процессы в постинсультном периоде проявляются дальнейшим повреждением ГЭБ, микроциркуляторными нарушениями, изменением иммунореактивности, истощением системы антиоксидантной защиты, прогрессированием эндотелиальной дисфункции, истощением антико-агулянтных резервов сосудистой стенки, вторичными метаболическими расстройствами, нарушением компенсаторных механизмов. Происходит кистозная и кистозно-глиозная трансформация поврежденных участков мозга, отграничивающая их от морфологически не поврежденных тканей. Однако на ультраструктурном уровне вокруг некротизированных клеток могут сохраняться клетки с апоптозоподоб-ными реакциями, запущенными в остром периоде инсульта. Все это приводит к усугублению хронической ишемии мозга, возникающей до инсульта. Прогрессирование цереброваскулярной недостаточности становится фактором риска развития повторного инсульта и сосудистых когнитивных расстройств вплоть до деменции.

Постинсультный период характеризуется нарастанием патологии сердечно-сосудистой системы и нарушениями не только церебральной, но и общей гемодинамики. В резидуальном периоде ишемическо-го инсульта отмечают истощение антиагрегационного потенциала сосудистой стенки, приводящее к тром-бообразованию, нарастанию степени выраженности атеросклероза и прогрессированию недостаточности кровоснабжения мозга. Особое значение этот процесс имеет у пожилых больных. В этой возрастной группе, независимо от предшествующего инсульта, отмечают активизацию системы свертывания крови, функциональную недостаточность противосвертыва-ющих механизмов, ухудшение реологических свойств крови, расстройства системной и локальной гемодинамики. Процесс старения нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой системы приводит к нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения, а также к развитию или нарастанию гипоксии мозга, в свою очередь способствующей дальнейшему повреждению механизмов ауторегуляции.
Представленные патогенетические процессы нарушают нормальную работу мозга, что клинически реализуется в виде диффузных неспецифических проявлений, именуемых энцефалопатией.

12.3.6. Клиническая картина

ХНМК характеризуется прогрессирующим течением с постепенным нарастанием психоневрологических расстройств. На ранних этапах доминирует многообразие жалоб астенического круга при минимальной неврологической симптоматике. При про-грессировании признаков ХНМК на фоне заметных неврологических и когнитивных расстройств уменьшается количество жалоб, особенно отражающих способность к познавательной деятельности (снижение памяти, рассеянность внимания).

Наиболее частыми являются следующие ***неспецифигеские жалобы:*** ГБ, головокружение (несистемного характера), неустойчивость при ходьбе, снижение памяти и внимания, нарушение ночного сна, дневная сонливость, шум в голове и/или в ушах, снижение слуха, нечеткость зрения, общая слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, пониженное настроение, снижение интереса к жизни, раздражительность.

Основные клинические проявления ХНМК: когни-тивно-мнестические нарушения, разнообразные двигательные расстройства и эмоционально-личностная дисфункция - также ***неспецифигны.***

Отсутствие специфических клинических признаков создает большие трудности в определении характера заболевания и диктует необходимость дополнительного исследования и обязательного проведения дифференциальной диагностики.

Тяжесть состояния определяется прежде всего нарастающим снижением когнитивных функций, которые могут достигнуть степени деменции. Параллельно с нарастанием КН усугубляются и двигательные расстройства, приводя к частым падениям пациентов. Для оценки прогрессирования ХНМК можно воспользоваться разработанными отечественными учеными стадиями дисциркуляторной энцефалопатии, которые не потеряли значения до настоящего времени и продолжают уточняться и дополняться современными отечественными исследователями хронических цереброваскулярных процессов (Н.Н. Яхно, И.В. Дамулин, О.С. Левин, В.В. Захаров и др.).

12.3.6.1. СТАДИИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

• При I стадии ХНМК вышеуказанные жалобы сочетаются с диффузной микроочаговой неврологической симптоматикой в виде анизорефлек-сии, недостаточности конвергенции, негрубых рефлексов орального автоматизма. Возможны легкие изменения походки (уменьшение длины шага, замедленность ходьбы), снижение устойчивости и неуверенность при выполнении коор-динаторных проб. Нередко отмечают эмоционально-личностные нарушения (раздражительность, эмоциональную лабильность, тревожные и депрессивные черты). Уже в этой стадии возникают легкие когнитивные расстройства ней-родинамического типа: замедление и инертность

интеллектуальной деятельности, истощаемость, колебание внимания, уменьшение объема ОП. Пациенты справляются с нейропсихологически-ми тестами и работой, в которых не требуется учета времени выполнения. Жизнедеятельность пациентов не ограничена.

• II стадия характеризуется нарастанием неврологической симптоматики с возможным формированием негрубо выраженного, но доминирующего синдрома. Выявляют отдельные экстрапирамидные нарушения, неполный псев-добульбарный синдром, атаксию, дисфункцию ЧН по центральному типу (прозо- и глоссопа-рез). Жалобы становятся менее выраженными и не такими разнообразными, больше приобретают черты соматически-ипохондрических. Усугубляются эмоциональные расстройства. Когнитивная дисфункция нарастает до степени умеренной, когда нейродинамические нарушения дополняются дизрегуляторными (лоб-но-подкорковый синдром). Ухудшается способность планировать и контролировать свои действия. Нарушается выполнение заданий, не ограниченных рамками времени, но сохраняется способность к компенсации (сохранены узнавание и возможность использования подсказок). В этой стадии могут появляться признаки снижения профессиональной и социальной адаптации. • III стадия проявляется несколькими неврологическими синдромами. Развиваются грубые нарушения ходьбы и равновесия с частыми падениями, выраженные мозжечковые расстройства, паркинсонический синдром, недержание мочи. Снижается критика к своему состоянию, вследствие чего уменьшается количество жалоб. Могут появляться выраженные личностные и поведенческие расстройства в виде расторможенности, эксплозивности, психотических расстройств, апатико-абулического синдрома. К нейродинамическому и дизрегулятор-ному когнитивным синдромам присоединяются операциональные нарушения (дефекты памяти, речи, праксиса, гнозиса, мышления, зрительно-пространственной функции). Когнитивные расстройства часто достигают уровня деменции, при этом дезадаптация проявляется не только в социальной и профессиональной деятельности, но и в повседневной жизни. Больные нетрудоспособны, в части случаев постепенно утрачивают способность обслуживать себя.

12.3.6.2. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

При ХНМК выделяют следующие синдромы: вести-буломозжечковый, пирамидный, паркинсонический (которые нередко объединяют в синдром двигательных расстройств), псевдобульбарный, психоорганический, реже - цефалгический. В основе всех синдромов лежит разобщение связей между структурами мозга вследствие диффузного аноксически-ишемиче-ского повреждения белого вещества.

Вестибуломозжечковый (или вестибулоатак-тический) синдром проявляется преимущественно атаксией (неустойчивостью при ходьбе),

которая при ХНМК может быть 3 типов: мозжечковая, вестибулярная, лобная. Расстройства могут быть обусловлены как мозжечково-стволовой дисфункцией вследствие недостаточности кровообращения в вертебробазилярной системе, так и разобщением лобно-стволовых связей при диффузном поражении белого вещества больших полушарий мозга из-за нарушения мозгового кровотока в системе внутренней сонной артерии. Возможна также ишемическая невропатия преддверно-улиткового нерва. Лобная атаксия может достигать степени апраксии ходьбы, когда пациент утрачивает навыки локомоции при отсутствии парезов, координаторных, вестибулярных нарушений, чувствительных расстройств. В дисфункции лобных структур, очевидно, имеет значение отсутствие при ХНМК физиологической фронтальной гиперперфузии.

Пирамидный синдром при ХНМК характеризуется высокими сухожильными и положительными патологическими рефлексами, нередко асимметричными. Парезы выражены слабо либо отсутствуют. Их наличие чаще указывает на перенесенный ранее инсульт.

Паркинсонический синдром представлен замедленными движениями, гипомимией, негрубой мышечной ригидностью, чаще в ногах, с феноменом противодействия, когда сопротивление мышц непроизвольно нарастает при совершении пассивных движений. Тремор в руках, как правило, отсутствует. Нарушения походки характеризуются замедлением скорости ходьбы, уменьшением величины шага (микробазией), скользящим, шаркающим шагом, мелким и быстрым топтанием на месте (перед началом ходьбы и при поворотах). Затруднения при поворотах во время ходьбы проявляются не только топтанием на месте, но и поворачиванием всем корпусом с нарушением сохранения равновесия, что может сопровождаться падением. Падения у этих больных происходят при явлениях пропульсии, ретропульсии, латеропульсии и также могут предшествовать ходьбе из-за нарушения инициации локомоции (симптом «прилипших ног»). Возникновение сосудистого паркинсоническо-го синдрома при ХНМК обусловлено поражением не подкорковых ганглиев, а корково-стриарных и корко-во-стволовых связей, поэтому лечение препаратами, содержащими леводопу, не приносит существенного улучшения этому контингенту больных.
Объединенный синдром двигательного нарушения при ХНМК проявляется прежде всего расстройствами ходьбы и равновесия. Генез этих нарушений сочетанный, обусловленный поражением пирамидных, экстрапирамидных и мозжечковых систем. Не последнее место отводится нарушению функционирования сложных систем двигательного контроля, обеспечивающегося лобной корой и ее связями с подкорковыми и стволовыми структурами. При поражении двигательного контроля развиваются **синдромы дисбазии** и **астазии**(подкорковые, лобные, лобно-

подкорковые), иначе их можно назвать апраксией ходьбы и удержания вертикальной позы. Указанные синдромы сопровождаются частыми эпизодами внезапного падения.

Псевдобульбарный синдром, морфологическую основу которого составляет двустороннее поражение корково-нуклеарных путей, возникает при ХНМК весьма часто. Проявляется он дизартрией, дисфагией, дисфонией, эпизодами насильственного плача и/или смеха и рефлексами орального автоматизма. Глоточный и нёбный рефлексы сохранены и даже высокие, язык без атрофических изменений и фибриллярных подергиваний, что позволяет дифференцировать псевдобульбарный синдром от бульбарного, обусловленного поражением продолговатого мозга и/или выходящих из него ЧН и клинически проявляющегося той же триадой симптомов (дизартрия, дисфагия, дисфония).

Психоорганический (психопатологический) синдром может проявляться эмоционально-аффективными расстройствами (астенодепрессивными, тревожно-депрессивными), когнитивными (познавательными) нарушениями - от легких мнестических и интеллектуальных расстройств до различных степеней деменции (см. главу 8 «Нарушение когнитивных функций»).

Выраженность **цефалгического синдрома** по мере прогрессирования заболевания уменьшается. Среди механизмов формирования цефалгии у больных с ХНМК можно рассматривать миофасциальный синдром на фоне дегенеративных изменений в шейном отделе позвоночника, а также головную боль напряжения (ГБН) - вариант психалгии, нередко возникающей на фоне депрессии.

12.3.7. Диагностика

Для диагностики ХНМК необходимо установить связь между клиническими проявлениями и патологией церебральных сосудов. С этой целью проводится УЗИ сосудов шеи, головы, при необходимости - аорты и сердца, а также МРТ мозга. Для оптимизации клинического обследования целесообразно использовать тесты и шкалы, направленные на оценку равновесия и ходьбы, выявление эмоционально-личностных и когнитивных нарушений. Учитывая ведущую роль когнитивных нарушений в прогрессирова-нии ХНМК, необходимо проведение динамического нейропсихологического обследования с использованием Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Монреальской когнитивной шкалы (MoCA), теста рисования часов, батареи лобных тестов и других тестов, не требующих большой затраты времени. При обнаружении по этим шкалам выраженных КН или деменции показана консультация психиатра.

12.3.7.1. АНАМНЕЗ

Из анамнеза важно отметить наличие ранее перенесенных инсультов и ТИА, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, стенокардии, атеросклероза

периферических артерий конечностей, АГ с поражением органов-мишеней (сердца, почек, мозга, сетчатки), изменений клапанного аппарата сердечных камер, нарушений сердечного ритма, СД и других заболеваний, указанных в разделе «Этиология».

При сборе анамнеза у больных, страдающих теми или иными сосудистыми заболеваниями, следует обращать внимание на прогрессирование когнитивных расстройств, эмоционально-личностных изменений, очаговой неврологической симптоматики с постепенным формированием развернутых синдромов.

12.3.7.2. ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Проведение физикального обследования позволяет выявить патологию сердечно-сосудистой системы. Необходимо определять сохранность и симметричность пульсации на магистральных и периферических сосудах конечностей и головы, а также частоту и ритмичность пульсовых колебаний. Измерять АД следует на всех 4 конечностях. Обязательно следует аускультировать сердце и брюшную аорту, чтобы выявить шумы и нарушения сердечного ритма, а также магистральные артерии головы (сосуды шеи), что позволяет определить над этими сосудами шум, свидетельствующий о наличии стенозирующего процесса.

Атеросклеротические стенозы развиваются обычно в начальных отрезках внутренней сонной артерии и в области бифуркации общей сонной артерии. Такая локализация стенозов позволяет услышать систолический шум при расположении фонендоскопа у угла нижней челюсти. При наличии шума над сосудом больного нужно направить на дуплексное сканирование магистральных артерий головы.

12.3.7.3. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основное направление лабораторных исследований - уточнение причин развития ХНМК и ее патогенетических механизмов. Исследуют клинический анализ крови с отражением содержания тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов с развернутой лейкоцитарной формулой. Изучают реологические свойства крови, липидный спектр, систему свертывания крови, содержание глюкозы в крови. Большое внимание следует уделять наличию протеинурии - маркеру поражения не только почек, но и сердечно-сосудистых заболеваний. При необходимости проводят дополнительные анализы для исключения редких заболеваний, сопровождающихся признаками ХНМК.

12.3.7.4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Задача инструментальных методов - уточнить уровень, степень поражения сосудов и вещества мозга, а также выявить фоновые заболевания. Решают эти задачи с помощью различных методов исследования. Для выявления патологии сердечно-сосудистой системы проводится повторная запись ЭКГ, при необходимости - холтеровское мониторирование, эхокардиография и суточное мониторирование АД,

офтальмоскопия. При подозрении на дисфункцию в вертебробазилярной системе целесообразно осуществление спондилографии шейного отдела.
С целью диагностики поражения сосудов головы и шеи широко применяются УЗ-методы исследования (УЗ-допплерография магистральных артерий головы, ТКДГ, дуплексное сканирование экстра- и интра-краниальных сосудов). Данные методы позволяют выявлять как нарушения потока крови, так и структурные изменения сосудистой стенки, приведшие к стенозу. Стенозы принято делить на гемодинамически значимые и незначимые. Гемодинамически значимое сужение сосуда, сопровождающееся снижением пер-фузионного давления, развивается при уменьшении просвета артерии на 70-75%. Однако при неадекватном коллатеральном кровообращении и наличии нестабильных бляшек гемодинамически значимым может оказаться перекрытие просвета сосуда менее чем на 70%. Нестабильная атеросклеротическая бляшка может осложниться развитием артерио-арте-риальной эмболии и/или кровоизлиянием в бляшку с увеличением ее объема и нарастанием степени стеноза. Считается, что ХНМК существует у 80% пациентов со стенозирующим поражением артерий головы. Очевидно, этот показатель может достичь и абсолютной величины, если для выявления признаков хронической ишемии мозга проводить адекватное клинико-инструментальное обследование.

Структурную оценку вещества мозга и ликворных путей проводят с помощью нейровизуализирующих методов исследования. Учитывая, что при ХНМК прежде всего страдает белое вещество мозга, предпочтение отдают МРТ, а не КТ. На МР-томограммах при ХНМК визуализируются перивентрикулярный лейкоареоз (изменение плотности вещества), отражающий ишемию белого вещества мозга, внутренняя и наружная гидроцефалия (расширение желудочков и субарахноидального пространства), обусловленная атрофией мозговой ткани. Могут быть выявлены мелкие кисты (лакуны), крупные кисты, а также глиоз, которые чаще всего свидетельствуют о ранее перенесенных инфарктах мозга, в том числе клинически «немых». Лейкоареоз и лакунарные инфаркты лучше выявляются в режиме Т2-взвешенного изображения МРТ, особенно с подавлением сигнала от ликвора - FLAIR.
Следует отметить, что все перечисленные признаки не считаются специфичными, диагностировать ХНМК только по данным визуализирующих методов обследования некорректно.

Для выявления аномалии сосудов и определения состояния коллатерального кровообращения проводят КТили МР-ангиографию, а в случае необходимости - и инвазивную ангиографию.

Исследование перфузии и метаболизма мозга с помощью сцинтиграфии, МР-спектроскопии и ПЭТ проводится в настоящее время преимущественно в научно-исследовательских целях. Так же как и функциональная МРТ, позволяющая изучать степень нарушения когнитивных функций при различных тестовых заданиях.

12.3.8. Дифференциальная диагностика

Вышеотмеченные жалобы, свойственные начальным стадиям ХНМК, могут также иметь место при онкологических процессах, разнообразных соматических заболеваниях, быть отражением продромального периода или астенического «хвоста» инфекционных болезней, входить в симптомокомплекс пограничных психических расстройств (неврозы, психопатии) или эндогенных психических процессов (шизофрении, депрессии).

Признаки энцефалопатии в виде диффузного многоочагового поражения головного мозга также неспецифичны. Энцефалопатии принято определять по основному этиопатогенетическому признаку (пост-гипоксическая, посттравматическая, токсическая, инфекционно-аллергическая, паранеопластическая, дисметаболическая и др). ХНМК (дисциркуляторную энцефалопатию) чаще всего приходится дифференцировать от дисметаболических и дегенеративных процессов.

Дисметаболическая энцефалопатия, обусловленная расстройствами метаболизма мозга, может быть как первичной, возникающей в результате врожденного или приобретенного дефекта обмена в нейронах (лейкодистрофия, дегенеративные процессы и др.), так и вторичной, когда метаболические нарушения мозга развиваются опосредованно на фоне экстрацеребрального процесса. Выделяют следующие варианты вторичной метаболической (дисметаболической) энцефалопатии: печеночную, почечную, респираторную, диабетическую, энцефалопатию при тяжелой полиорганной недостаточности.

Большие трудности вызывает дифференциальная диагностика ХНМК с различными нейродегенера-тивными заболеваниями, при которых, как правило, присутствуют КН и те или иные очаговые неврологические проявления. К таким заболеваниям относят БА, БП, болезнь диффузных телец Леви, лобно-височ-ную деменцию, мультисистемную атрофию, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную дегенерацию. Более чем в 20% случаев деменция у пожилых людей бывает смешанного типа (сосудисто-дегенеративного).

ХНМК приходится дифференцировать от таких нозологических форм, как опухоль головного мозга (первичная или метастатическая), нормотензивная гидроцефалия (проявляющаяся триадой: атаксия, когнитивные расстройства, нарушение контроля над тазовыми функциями), идиопатическая дисбазия с нарушением программного обеспечения ходьбы и устойчивости.

Следует иметь в виду возможность наличия псев-додеменции, когда синдром слабоумия исчезает на фоне лечения основного заболевания. Как правило, такой термин применяют по отношению к больным с тяжелой эндогенной депрессией, у которых подавленное настроение сочетается со значительным снижением двигательной и интеллектуальной деятельности. Именно факт преходящего снижения,

замедления когнитивных функций при депрессии дал основание включить в диагностику деменции временной фактор (сохранение симптомов более 6 мес), так как симптомы депрессии к этому времени купируются. Вероятно, этот термин можно применять и при других заболеваниях с обратимыми когнитивными расстройствами, в частности при вторичной дисметаболической энцефалопатии.

Дифференциальную диагностику ХНМК приходится проводить и с возрастными изменениями, выявляемыми при МРТ-диагностике. Морфологическими изменениями благополучно стареющего мозга являются *расширение наружных и внутренних ликворных пространств симметричное расширенные периваску-лярные пространства* (пространств Вирхова-Робина), которые выглядят как лакунарные инфаркты или мелкие постинфарктные кисты, гиперинтенсивные участки повышенного сигнала по периферии боковых желудочков, очень похожие на лейкоареоз при ХНМК.

12.3.9. Лечение

12.3.9.1. ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

Цели лечения ХНМК - стабилизация процесса, замедление темпов прогрессирования хронической ишемии мозга, активация саногенетических механизмов компенсации функций, профилактика как первичного, так и повторного инсульта, терапия основных фоновых заболеваний и сопутствующих соматических процессов.

Весьма важная цель - своевременное и адекватное лечение сопутствующих заболеваний, особенно в период их обострений, которые, как правило, усугубляют течение ХНМК.

12.3.9.2. ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

ХНМК не является показанием к госпитализации, если ее течение не осложнилось развитием инсульта или тяжелой соматической патологией. Более того, госпитализация больных с когнитивными расстройствами, изъятие их из привычной обстановки может только ухудшить течение заболевания. Лечение больных с ХНМК возложено на амбулаторно-поликлини-ческую службу.

12.3.9.3. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозное лечение можно подразделить на базовое, обеспечивающееся постоянным приемом лекарственных средств нормализующих и/или поддерживающих мозговое кровообращение, и дополнительное, включающее курсовой прием препаратов при нарастании признаков ХНМК, а также направленное на купирование отдельных симптомов.

Базовая терапия

Базовая терапия включает два основных направления: нормализацию перфузии мозга путем воздействия на разные уровни сердечно-сосудистой системы (системный,

регионарный, микроциркуляторный) и влияние на тромбоцитарное звено гемостаза. Оба эти направления, оптимизируя мозговой кровоток, выполняют и дополнительную - нейропротектив-ную - функцию.

Антигипертензивная терапия

Большую роль в предупреждении и стабилизации проявлений ХНМК отводят поддержанию адекватного АД. **Целевой уровень АД** должен быть индивидуализирован, избыточное снижение АД не желательно у больных с ХНМК, особенно при наличии двустороннего стеноза сонных артерий.
По рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2013), Европейского общества по АГ и Европейского кардиологического общества (2013), при назначении антигипертензивной терапии следует учитывать наряду с АГ наличие других сосудистых, сопутствующих заболеваний и органных повреждений. Эти сопутствующие процессы в большей степени, чем величина АД (степень АГ), определяют риск осложнений. Особое внимание рекомендуется обращать на наличие у пациентов СД, хронической болезни почек и протеинурии. В настоящее время для большинства больных АГ рекомендуемое АД - >140/90 мм рт.ст. При наличии СД - >140/85 мм рт. ст., у пациентов старше 80 лет - 140-150 мм рт.ст.

Важно не снижать АД >110/70 мм рт.ст., так как в условиях нарушения механизмов ауторегуляции, когда мозговой кровоток зависит от системной гемодинамики, артериальная гипотензия может приводить к нарушению перфузии мозга.

Поддержание АД на оптимальных для пациента уровнях, избегание его резких колебаний способствуют стабилизации проявлений ХНМК, предупреждает нарастание психических и двигательных расстройств у этого контингента больных. Отмеченные эффекты подтверждают дополнительные нейропротективные свойства антигипертензивных средств, то есть способность защищать сохранившиеся нейроны от вторичного дегенеративного повреждения при хронической ишемии мозга, а также после перенесенного инсульта. Нормализации АД на фоне длительной адекватной терапии оказывает положительное влияние на возобновление близкого к физиологическому ответа сосудистой стенки на газовый состав крови, гипер- и гипокапнию (метаболическая регуляция сосудов), а также на возможность реадаптации механизмов ауто-регуляции мозгового кровотока. Кроме того, адекватная гипотензивная терапия позволяет предотвратить развитие первичных и повторных острых нарушений мозгового кровообращения, фоном для которых нередко является ХНМК. Лекарственная антигипер-тензивная терапия назначается вместе с рекомендациями по изменению образа жизни.
Для обеспечения контроля АД имеется большой арсенал антигипертензивных препаратов из разных фармакологических групп. Однако при лечении пациентов с ХНМК очень важно учитывать как возрастные особенности, так и полиорганную

патологию. В международных рекомендациях для лечения пациентов АГ при наличии у них органного поражения и сопутствующей патологии предпочтение отдается ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента и антагонистам рецепторов ангиотензина II (оказывающих свой эффект на уровне ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), а также дигидропириди-новым блокаторам кальциевых каналов.

Отмеченные группы препаратов способны не только понижать АД, но и оказывать органопротектив-ное действие, защищая органы-мишени, страдающие при АГ, в том числе головной мозг. В исследованиях PROGRESS (назначение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла), MOSES, OSCAR, SCOPE (применение антагонистов рецепторов ангиотензина II эпросартана и кандесартана), Syst-Eur (терапия пожилых пациентов дигидропири-диновым блокатором кальциевого канала нитренди-пином) доказана церебропротективная роль и улучшение когнитивных функций на фоне приема этих антигипертензивных препаратов.

Учитывая, что КН в той или иной степени присутствуют у всех пациентов с ХНМК, бывают доминирующими и наиболее драматичными инвалидизи-рующими признаками при тяжелых стадиях хронического сосудистого поражения мозга, при выборе антигипертензивного препарата следует ориентироваться на его возможность уменьшать когнитивные расстройства.

В литературе обсуждается положительная роль антагонистов рецепторов ангиотензина II на дегенеративные процессы, в частности при БА, которая нередко сочетается с ХНМК, а также предполагаемое антидепрессивное действие этих лекарственных средств.
С учетом широкой представленности сердечнососудистых заболеваний и СД в качестве фоновых заболеваний при ХНМК весьма важно, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента назначают пациентам с признаками сердечной недостаточности, нефротическими осложнениями СД, а антагонисты рецепторов ангиотензина II оказывают ангиопротек-тивный, кардиопротективный, а также ренопротек-тивный эффекты.

Антигипертензивная эффективность указанных групп препаратов возрастает при комбинации их с другими антигипертензивными средствами, чаще с диуретиками (гидрохлортиазидом, индапамидом). Особенно показано добавление диуретиков при лечении трудно купируемой АГ у пожилых женщин.

Комбинация ингибиторов ангиотензинпревраща-ющего фермента и антагонистов рецепторов анги-отензина II противопоказана. Пациентам с ХНМК не следует назначать препараты, вызывающие орто-статическую гипотензию (вазодилататоры), а также приводящие к резким перепадам АД (короткодействующие блокаторы кальциевых каналов).

Гиполипидемическая терапия

Больным с атеросклеротическим поражением сосудов мозга и дислипидемией кроме диеты с ограничением животных и преимущественным использованием растительных жиров целесообразно назначать гиполипидемические средства, в частности статины (аторвастатин, симвастатин и др.), оказывающие лечебное и профилактическое действие. Более эффективен прием этих препаратов на ранних стадиях ХНМК. Показана их способность снижать содержание холестерина, улучшать функцию эндотелия, уменьшать вязкость крови, останавливать прогрессирова-ние атеросклеротического процесса в магистральных артериях головы и коронарных сосудах сердца, оказывать антиоксидантный эффект, замедлять накопление в мозге β-амилоида.

Антиагрегантная терапия

Ишемические нарушения облигатно сопровождаются активацией тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, что определяет обязательное назначение антиагрегантных препаратов при лечении ХНМК. В настоящее время наиболее хорошо изучена и доказана эффективность ацетилсалициловой кислоты, которая назначается в дозе 1 мг/кг веса ежедневно. Для предовращения ульцирогенного эффекта и других проявлений гастро- и энтеропатии применяют специальные лекарственные формы ацетилсалициловой кислоты, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, а также комбинацию ацетилсалициловой кислоты с антацидом - магния гидроксидом. При неэффективности ацетилсалициловой кислоты используют другие антиагреганты (дипиридамол, клопидогрел). Назначение препаратов этой группы оказывает и профилактическое действие: уменьшает риск развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, тромбоза периферических сосудов на 20-25%.

В случае развития ХНМК на фоне церебральной амилоидной ангиопатии применение антитромботи-ческих средств не показано, так как данная форма заболевания может осложниться развитием повторных лобарных (поверхностоных) микрокровоизлияний. Для распознавания подобных микрокровоизлияний, более свойственной старческому возрасту, применяется МРТ в режиме Т2*, при котором выявляются мелкие гипоинтенсивные поверхностно расположенные участки.

Дополнительная терапия

В ряде исследований было показано, что только базовой терапии не всегда достаточно, чтобы предотвратить прогрессирование сосудистой энцефалопатии. В связи с этим больным, кроме постоянного приема вышеуказанных групп препаратов, назначают курсовое лечение средствами, оказывающими анти-оксидантное, метаболическое, ноотропное, вазоак-тивное действия.

Применение препаратов комбинированного действия

Учитывая разнообразие патогенетических механизмов, лежащих в основе ХНМК, больным следует назначать средства, нормализующие реологические свойства крови, микроциркуляцию, венозный отток, оказывающие антиоксидантное, ангиопротективное, нейропротективное и нейротрофическое действия. Для исключения полипрагмазии предпочтение отдают препаратам, оказывающим комбинированное действие, сбалансированное сочетание лекарственных веществ в которых исключает возможность несовместимости лекарственных средств. В литературе обсуждается большое количество препаратов с комплексным воздействием, которые успешно применяются при ХНМК. Ниже приведены наиболее часто применяемые лекарственные средства, обладающие комбинированным действием, их дозы и кратность применения:

• гинкго двулопастного листьев экстракт (по 40-80 мг 3 раза в день);

• винпоцетин (по 5-10 мг 3 раза в день);

• дигидроэргокриптин + кофеин (по 4 мг 2 раза в день);

• гексобендин + этамиван + этофиллин (1 таблетка содержит 20 мг гексобендина, 50 мг этами-вана, 60 мг этофиллина) или 1 таблетка форте, в которой содержание 2 первых препаратов в 2 раза больше (принимают 3 раза в день);

• пирацетам + циннаризин (400 мг пирацетама и 25 мг циннаризина по 1-2 капсуле 3 раза в день);

• винпоцетин + пирацетам (по 5 мг винпоцетина и по 400 мг пирацетама, по одной капсуле 3 раза в день);

• пентоксифиллин (по 100 мг 3 раза в день или по 400 мг от 1 до 3 раз в день);

• триметилгидразиния пропионат (по 500-1000 мг 1 раз в день);

• ницерголин (по 5-10 мг 3 раза в день). Указанные препараты назначают курсами по

2-3 мес 2 раза в год, чередуя их для индивидуального подбора.

Эффективность большинства препаратов, влияющих на кровоток и метаболизм мозга, проявляется у пациентов с ранними, то есть с I и II стадиями сосудистой энцефалопатии. Применение их в тяжелой -
III стадии ХНМК может дать положительный эффект, но он значительно слабее.

Метаболическая терапия

В настоящее время существует большое количество лекарственных средств, способных влиять на метаболизм нейронов и глии. Это препараты, как биологического происхождения, так и химически синтезированные, способны активировать саногенетические механизмы, предотвращать разрушение церебральных функций и

усиливать процессы репарации. Включение их в метаболические церебральные процессы обусловлено тем, что они содержат вещества, подобные естественным биологически активным субстратам.

Нейротрофическим действием обладают такие препараты, как церебролизин и полипептиды коры головного мозга скота (полипептидные коктейли животного происхождения). Необходимо учитывать, что для улучшения памяти и внимания больным с когнитивными расстройствами, обусловленными сосудистой церебральной патологией, следует вводить довольно большие дозы:

• церебролизин - по 10-30 мл внутривенно капельно, на курс - 20-30 инфузий;

• полипептиды коры головного мозга скота - по 10 мг внутримышечно, на курс - 10-30 инъекций.

Химическими аналогами эндогенных биологически активных веществ являются отечественные препараты глицин и метионил-глутамил-гистидил-фени-лаланил-пролил-глицил-пролин. Кроме основного их действия (улучшение метаболизма) глицин может производить легкий седативный, а метионил-глу-тамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-про-лин - возбуждающий эффект, что следует учитывать при выборе лекарственного средства для конкретного пациента.

Глицин - заменимая аминокислота, влияющая на глутаматергическую систему. Назначают препарат в дозе 200 мг (2 таблетки) 3 раза в день, курс составляет 2-3 мес.

Метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин - синтетический аналог адре-нокортикотропного гормона, его 0,1% раствор вводят по 2-3 капли в каждый носовой ход 3 раза в день, курс составляет 1-2 нед.
Понятие «ноотропные средства» объединяет различные препараты, способные вызывать улучшение интегративной деятельности мозга, обладающие позитивным влиянием на память и процессы обучения. Пирацетам, один из основных представителей этой группы, оказывает отмеченные эффекты только при назначении больших доз (12-36 г/сут). При этом следует иметь в виду, что применение подобных доз лицами пожилого возраста может сопровождаться психомоторным возбуждением, раздражительностью, нарушением сна, а также спровоцировать обострение коронарной недостаточности и развитие эпилептического пароксизма.

При ХНМК из ноотропных лекарственных средств чаще применяются нижеприведенные препараты.

Этиловый эфир N-фенилацетил-Ŀ-пропилглицина (Ноопепт) - отечественный ноотропный препарат, назначают по 10 мг 2-3 раза в день, последний прием не позднее 18 ч (так как может оказывать возбуждающее действие). Длительность курсового лечения 1,5-3 мес.

Холина альфосцерат - холиномиметик центрального действия, участвующий в биосинтезе медиатора ацетилхолина, оказывая, таким образом, ноотропное действие. Рекомендуемая доза по 400 мг 2-3 раза в день. Принимать курсами по 3-6 мес.

Цитиколин - ноотропный препарат, влияющий на синтез ацетилхолина. Как и другие нейрометаболиче-ские средства, цитиколин обладает полимодальным действием. Выраженный мембранотропный эффект этого препарата позволяет сохранять структуру клеток головного мозга, оберегая и восстанавливая как внешние клеточные мембраны, так и мембраны внутриклеточных органелл. Для достижения протектив-ного эффекта и поддержания когнитивных функций рекомендуется длительный прием (6 мес и более) по 1000 мг 1 раз в день в виде перорального раствора.

Антиоксидантная терапия

По мере прогрессирования ХНМК происходит нарастающее снижение защитных саногенетических механизмов, в том числе антиоксидантных свойств плазмы. В связи с этим патогенетически обоснованным считается применение антиоксидантов, особенно при нарастании симптомов ЦВЗ, которые могут быть спровоцированы обострением фоновых патологических процессов или присоединением соматических заболеваний. С этой целью наиболее часто применяются этилметилгидроксипиридина сукцинат и депро-теинизированный гемодериват крови телят. Оба средства обладают мультисистемным воздействием, применяются при различных патологических состояниях и любых типах ишемических повреждений.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат при ХНМК можно применять в таблетированной форме. Начальная доза - 125 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки с постепенным увеличением дозы до 5-10 мг/кг в сутки (максимальная суточная доза - 600-800 мг). Препарат применяется в течение 4-6 нед, дозу уменьшают постепенно на протяжении 2-3 сут.

Депротеинизированный гемодериват крови телят рекомендуется в дозе 2-10 мл (1 мл содержит 42,5 мг сухого вещества) внутривенно 8 нед и более. Депротеинизированный гемодериват крови телят целесообразно начинать с внутривенного капельного введения - по 0,4-2 г (на курс до 20 инфузий), а затем переходить на пероральный прием - по 400 мг (2 таблетки) 3 раза в день не менее 4 нед. Оба лекарственных препарата хорошо зарекомендовали себя при лечении хронических форм ЦВЗ. Принимая во внимание широкий диапазон их действия на различные органы и системы, они показаны пациентам с сопутствующими патологическими процессами, такими как заболевания периферических сосудов, сопровождающиеся трофическими нарушениями; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др. Особого внимания заслуживает назначение препарата у пациентов с сопутствующим СД.

Симптоматическая терапия

При развитии синдрома сосудистой или смешанной деменции фоновую терапию усиливают средствами, влияющими на обмен основных нейротрансмиттер-ных систем головного мозга (холинергическую, глу-таматергическую, дофаминергическую). Применяют ингибиторы холинэстеразы - галантамин по 8-24 мг/сут, ривастигмин по 6-12 мг/сут, модуляторы глутаматных NMDA-рецепторов (мемантин по 10-30 мг/сут), агонист D2/D3-дофаминовых рецепторов с α_2-норадренергической активностью пирибе-дил по 50-100 мг/сут. Последний указанный препарат более эффективен на ранних стадиях ХНМК. Важно, что наряду с улучшением когнитивных функций все вышеперечисленные препараты способны замедлять развитие аффективных расстройств, которые могут быть резистентными к традиционным антидепрессантам, а также уменьшать выраженность поведенческих нарушений. Для достижения эффекта препараты следует принимать не менее 3 мес. Можно комбинировать эти средства, заменять одно другим. При положительном результате показан прием эффективного препарата или препаратов на длительный срок.

Головокружение значительно ухудшает качество жизни пациентов. Такие из вышеуказанных препаратов, как винпоцетин, дигидроэргокриптин + кофеин, гинкго двулопастного листьев экстракт (Гинкго билоба), способны ликвидировать или уменьшить степень выраженности вертиго. При их неэффективности отоневрологи рекомендуют прием бетагистина по 8-16 мг 3 раза в день на протяжении 2 нед.

Специальное лечение может потребоваться при возникновении у больных аффективных расстройств (невротических, тревожных, депрессивных). В подобных ситуациях применяют прерывистые курсы седа-тивных препаратов, антидепрессанты, не обладающие холинолитическим действием (СИОЗС), или малые дозы бензодиазепинов.
Следует отметить, что подразделение лечения на группы по основному патогенетическому механизму препарата весьма условно. Для более широкого знакомства с конкретным фармакологическим средством существуют специализированные справочники, задача данного руководства - определить направления в лечении.

12.3.9.4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При окклюзионно-стенозирующем поражении магистральных артерий головы встает вопрос о хирургическом устранении нарушения проходимости сосудов. В настоящее время хорошо разработаны реконструктивные операции на сонных артериях: каротидная эндартерэктомия и стентирование. Показанием к их проведению является наличие гемодинамически значимого стеноза (перекрытие более 70% диаметра сосуда) или рыхлой атеросклеротической бляшки, от которой могут оторваться

микротромбы, вызывая тромбоэмболию дистальных отделов сосудистой системы мозга.

12.3.9.5. ПРИМЕРНЫЕ СРОКИ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ

Нетрудоспособность больных зависит от стадии ХНМК.

• При I стадии пациенты трудоспособны. Если возникает временная нетрудоспособность, она, как правило, обусловлена интеркурентными заболеваниями.

• II стадия ХНМК соответствует II-III группе инвалидности. Тем не менее многие больные продолжают работать, их временная нетрудоспособность может быть вызвана как сопутствующим заболеванием, так и нарастанием явлений ХНМК (процесс нередко протекает ступенеобразно).

• Пациенты, имеющие III стадию ХНМК, нетрудоспособны (данная стадия соответствует III группе инвалидности).

12.3.9.6. ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Больные с ХНМК нуждаются в постоянной фоновой терапии. Основу этого лечения составляют средства, корригирующие АД, и антиагрегантные препараты. При необходимости назначают симптоматическую терапию.

Большое значение имеют и немедикаментозные методы воздействия. К ним относят адекватную интеллектуальную и физическую нагрузку, посильное участие в социальной жизни, лечебную гимнастику. Уменьшению атаксии, головокружения, постуральной неустойчивости способствует стабилометрическя тренировка, основанная на принципе БОС. При аффективных расстройствах применяют рациональную психотерапию.

12.3.9.7. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Пациенты должны выполнять рекомендации врача по приему лекарственных средств, контролировать АД и массу тела, отказаться от курения, соблюдать низкокалорийную диету, принимать пищу, богатую витаминами (см. подраздел 28.1 «Модификация образа жизни»).

Необходимо проводить оздоровительную гимнастику, использовать специальные гимнастические упражнения, направленные на поддержание функций опорно-двигательного аппарата (позвоночника, суставов), осуществлять прогулки.

Рекомендуют пользоваться компенсаторными приемами для ликвидации расстройств памяти, записывать необходимую информацию, составлять ежедневный план. Следует поддерживать интеллектуальную активность (чтение, заучивание стихотворений, общение по телефону с друзьями и близкими, просмотр телевизионных передач, прослушивание музыки или интересующих радиопередач и др.).

Необходимо выполнять посильные домашние обязанности, стараться как можно дольше вести независимый образ жизни, сохранять двигательную активность с соблюдением мер предосторожности, чтобы избежать падения, при необходимости пользоваться дополнительными средствами опоры.

Следует помнить, что у пожилых людей после падения значительно нарастает степень выраженности когнитивных расстройств, достигая выраженности деменции.

Для профилактики падений необходимо устранить внешние факторы риска их возникновения:

• убрать ковры, за которые пациент может за пнуться;

• пользоваться удобной нескользкой обувью;

• если нужно, переставить мебель;

• прикрепить поручни и специальные ручки, особенно в туалете и ванной комнате;

• душ следует принимать в сидячем положении.

12.3.9.8. ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от стадии ХНМК. По этим же стадиям можно оценивать темпы прогрессирования заболевания и эффективность проводимого лечения. Основные неблагоприятные факторы - выраженные когнитивные расстройства, нередко идущие параллельно с нарастанием эпизодов падения и опасностью получения травм, как ЧМТ, так и переломов конечностей (прежде всего шейки бедра), которые создают дополнительные медико-социальные проблемы.

Список литературы

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997.

2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.

3. Гусев Е.И., Чуканова А.С. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга // Журн. неврол. и психиат. 2015. Т. 3. С. 4-8.

4. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение: методические рекомендации. М., 2005. 48 с.

5. Дисциркуляторная энцефалопатия / Д.Р. Штульман, О.С. Левин. Неврология: Справочник для практ. врача 5-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ, 2007. С. 362-373.

6. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005.

7. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 2. С. 98-106.

8. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: алгоритм диагностики и лечения у больных с артериальной гипертензией // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010. № 3. С. 12-17.

9. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: Медпресс-информ, 2009. 250 с.

10. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012. Т. 3. С. 40-46.

11. Парфенов В.А. Дифференциальный диагноз и лечение дисциркуляторной энцефалопатии // Consilium Medicum. 2013. Т. 15. № 9. С. 28-32.

12. Путилина М.В. Венозная патология. Возможности диагностики и терапии // Журн. неврол. и психиат. 2013. №9. С. 89-93.

13. Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии // ConsiliumMedicum. 2013. Т. 15. № 9. С. 33-36.

14. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга // Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / под ред. В.Н. Штока, О.С. Левина. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. С. 5-53.

15. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропатол. и психиатр. 1985. Т. 85. № 9. С. 1281-1288.

16. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисцир-куляторная энцефалопатия. М., 2000.

17. Benarroch E. Neurovascular unit dysfunction // Neurology. 2007. Vol. 68. P. 1730-1732.

18. Farrall A.J., Wardlaw J.M. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease systematic review and metaanalysis // Neurobiology of Aging. 2009. Vol. 30. P. 337-352.

19. Hachinski V., Bowler J.V. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies // Neurology. 1993. Vol. 43. P. 2159-2160.

20. Joutel A., Faraci F.M. Cerebral small vessel disease. Insights and opportunities from mouse models of collagen IV-related small vessel disease and cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy // Stroke. 2014. Vol. 45, N 4. P. 12151221.

21. Pantoni L., Poggesi A., Inzitari D. The relation between white matter lesions and cognition // Curr. Opin. Neurol. 2007. Vol. 20. P. 390-397.

22. Roimn G.C. Vascular dementia may be the most common form of dementia in the elderly // J. Neurol Sci. 2002. Vol. 203-204. P. 7-10.

12.4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СТЕНОЗИРУЮЩИХ И ОККЛЮДИРУЮЩИХ ПОРАЖЕНИЙ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Д.Ю. Усачев, В.А. Лукшин

Несмотря на давнюю, более чем 300-летнюю историю изучения природы мозгового инсульта, только в 1950-х гг. по-настоящему была оценена роль стено-зирующих и окклюдирующих поражений экстракраниальных отделов магистральных артерий мозга в развитии ишемических нарушений мозгового кровообращения. Идеологом хирургического лечения ише-мического инсульта считают американского невролога Карла Миллера Фишера, который впервые в 1951 г. обосновал связь ишемического инсульта со стенозом сонной артерии и предложил хирургически восстановить кровоток в бассейне стенозированной артерии. В 1953 г. Майкл Дебейки успешно выполнил первую эндартерэктомию внутренней сонной артерии (ВСА) по поводу атеросклеротического поражения последней. Окончательно хирургическое лечение стеноок-клюзирующей патологии брахиоцефальных артерий было обосновано в североамериканском (NASCeT) и европейском (ECST) многоцентровых исследованиях (1986-1992 гг.). В настоящее время реконструктивные вмешательства на брахиоцефальных артериях входят в стандарты профилактики и лечения ишеми-ческих нарушений мозгового кровообращения.
Показанием к хирургическому лечению при сте-нозирующих поражениях брахиоцефальных артерий является сужение просвета артерии более чем на 70%. Дополнительным фактором, влияющим на выбор хирургического метода лечения, является гетерогенность структуры атеросклеротической бляшки с признаками изъявлений, микродиссекций и тромбов на ее поверхности.

Наиболее часто при стенозирующей патологии сонных артерий выполняют каротидную эндартерэктомию.

Оперативное вмешательство выполняется в условиях отделений нейрохирургии или сосудистой хирургии с использованием хирургической оптики или операционного микроскопа под увеличением в 3-4,5 раза.

В большинстве случаев оперативное вмешательство проводят в условиях общей многокомпонентной анестезии с интубацией трахеи. У больных с тяжелой сочетанной соматической патологией методом выбора является местная инфильтрационная или регионарная анестезия в сочетании с нейролептаналгезией. Основной этап операции выполняют в условиях муль-тимодального мониторирования функций головного мозга, включая электроэнцефалографический контроль, церебральную оксиметрию, транскраниальную допплерографию с мониторингом линейной скорости кровотока по средней мозговой артерии на стороне пораженной артерии. Интраоперационный мониторинг необходим для прогнозирования и предотвращения возможных

проявлений церебральной дисцир-куляции, а также для определения показаний к установке временного внутрипросветного шунта во время основного этапа хирургического вмешательства.

Показаниями для установки временного шунта являются выявленное интраоперационно снижение линейной скорости кровотока по средней мозговой артерии на стороне операции на >50%, или ниже 30 см/с, свидетельствующее о снижении резервов коллатерального кровообращения и сопровождающееся появлением локальной медленной активности и выраженной межполушарной асимметрии на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), а также снижением церебральной сатурации на 10-15%. Дополнительными факторами, влияющими на решение об использовании временного шунта, являются окклюзия ВСА на противоположной стороне, а также признаки разобщения артериального круга большого мозга.
В настоящее время используют две основные модификации каротидной эндартерэктомии (КЭЭ).

1. **Классическая прямая КЭЭ** выполняется через продольную артериотомию, начинающуюся на бифуркации общей сонной артерии (ОСА) с продлением на переднюю стенку ВСА (рис. 12.36, см. цв. вклейку). Операция заканчивается вшиванием в область арте-риотомического отверстия аутовенозной или синтетической заплаты для предотвращения рестеноза в послеоперационном периоде; допускается ушивание артериотомического отверстия без использования заплаты при диаметре устья ВСА >6 мм.

2. **Эверсионная КЭЭ** путем выворачивания атеро-склеротической бляшки из устья ВСА после его поперечного отсечения от бифуркации ОСА (рис. 12.37, а, см. цв. вклейку). Эверсионная эндартерэктомия из ВСА может быть дополнена прямой эндартерэк-томией из ОСА после ее продольного рассечения в проксимальном направлении. После удаления ате-росклеротической бляшки (АСБ) анастомоз накладывают между ВСА и ОСА по типу «конец в бок». При локальной АСБ в бифуркации ОСА возможно ее выворачивание из самой бифуркации и проксимальных отделов ВСА после поперечного пересечения ОСА с последующим анастомозом по типу «конец в конец» (эверсионная эндартерэктомия по Дебейки) (рис. 12.37, б, см. цв. вклейку).

Выбор варианта реконструкции определяется топо-графо-анатомическими особенностями строения сонных артерий, распространенностью стенотического поражения, а также навыками хирургической бригады.

Осложнения КЭЭ могут быть представлены интра-операционными ишемическими нарушениями мозгового кровообращения вследствие эмболических или гемодинамических патофизиологических механизмов, синдромом церебральной гиперперфузии, а также раневыми осложнениями. Допустимая частота стойких

осложнений КЭЭ не должна превышать 5% для симптомных пациентов с эпизодами нарушения мозгового кровообращения (НМК) в анамнезе и 3% для асимптомных.

Альтернативным вариантом хирургического лечения стенозирующей патологии брахиоцефальных артерий является *эндоваскулярная ангиопластика и стентирование*. Несмотря на серию проведенных многоцентровых исследований, не доказано преимущества данной методики по сравнению с КЭЭ для всех пациентов со стенозирующей патологией сонных артерий. Тем не менее ангиопластика и стентирование предпочтительны у пациентов с повышенными хирургическими рисками открытой операции, к которым относят:

• дистальные стенозы ВСА, включая интракрани-альную локализацию;

• стенозы проксимальных отделов брахиоцефаль-ных артерий;

• лечение рестенозов после предшествующей открытой реконструкции сонных артерий;

• лучевую терапию в области шеи в анамнезе;

• тяжелую соматическую патологию. Относительными противопоказаниями к ангиопластике и стенированию сонных артерий считают:

• грубые деформации сонных артерий;

• крупные кальцификаты в области бифуркации

ОСА;

• сочетанные стеноокклюзирующие поражения аорты и артерий нижних конечностей;

• возраст пациентов старше 70 лет.

Перед выполнением операции эндоваскулярной ангиопластики и стентирования пациентам заранее назначают клопидогрел в дозировке 75 мг суточно с предоперационным контролем функции агрегации тромбоцитов. Для предотвращения эмболических осложнений все эндоваскулярные реконструктивные вмешательства на сонных артериях обязательно проводят с использованием средств дистальной защиты (ловушки).

При полной окклюзии сонных артерий методом выбора являются *реваскуляризирующие операции* - создание экстра-интракраниального микроанастомоза (ЭИКМА) между ветвью поверхностной височной артерии и корковой ветвью средней мозговой артерии с использованием операционного микроскопа. Впервые об успешном опыте создания ЭИКМА сообщили в 1967 г. Yasargil и Donaghy. Показанием к созданию ЭИКМА является окклюзия артерий каротидного бассейна в сочетании с признаками недостаточности коллатерального

кровообращения и исчерпанными цереброваскулярными резервами (рис. 12.38, см. цв. вклейку).
Для диагностики степени цереброваскулярной недостаточности наряду с ультразвуковыми методами диагностики используются методы исследования церебральной перфузии (ПЭТ с изотопом кислорода, ОФЭКТ, КТ/МРТ перфузионные исследования).

Хирургические операции при стенозирующих поражениях позвоночных артерий могут быть представлены анатомическими и экстраанатомическими реконструктивными вмешательствами. Анатомические операции направлены на восстановление проходимости стенози-рованной артерии при сохранении естественного анатомического строения сосудистой системы. Примерами анатомических реконструкций при стенозах и деформациях позвоночной артерии в первом сегменте являются различные варианты эндартерэктомии из устья позвоночной артерии, пластика устья позвоночной артерии аутовенозной заплатой, резекция и перемещение устья позвоночной артерии в подключичную артерию.

Экстраанатомические операции направлены на восстановление кровотока в пораженной артерии путем ее транспозиции или шунтирования, приводящими к нарушению естественного анатомического строения сосудистой системы. Примером подобных операций являются создание анастомозов между сонной и подключичной артериями у больных с окклю-зиями первого сегмента подключичной артерии и синдромом подключично-позвоночного обкрадывания (рис. 12.39, см. цв. вклейку).

У больных с окклюзиями первого и второго сегментов позвоночной артерии с ретроградным контрастированием 3-го сегмента при селективной вертебраль-ной ангиографии возможно проведение дистальной реваскуляризации V_3-сегмента позвоночной артерии. При подобных операциях обязательно использование микрохирургической техники и операционного микроскопа во время основного этапа операции.

Послеоперационное ведение больных после выполнения реконструктивных и реваскуляризирующих операций должно включать тщательный мониторинг неврологических функций, коррекцию нарушений системной гемодинамики (прежде всего артериальной гипертензии), контролируемую медикаментозную терапию. Основой медикаментозного лечения являются препараты, улучшающие реологические свойства крови и снижающие агрегацию тромбоцитов. Обычно назначают препараты ацетилсалициловой кислоты в дозировке 75-150 мг/сут. Обязательно проводят тест на агрегацию тромбоцитов: при выявлении толерантности к препарату увеличивают дозировку или меняют схему реологической терапии на основании консультации с лечащим неврологом и гематологом.

Обычно больные нуждаются в реологической и липи-достабилизирующей терапии под наблюдением невролога и кардиолога. Необходимо проведение регулярного (каждые 6 мес) комплексного ультразвукового (ТКДГ и дуплексное сканирование сосудов шеи) обследования для контроля зоны оперативного вмешательства и состояния остальных магистральных артерий головы.

12.5. НАРУШЕНИЕ СПИНАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

А.А. Скоромец

Острое нарушение спинномозгового кровообращения проявляется тремя патоморфологическими вариантами: ишемией, кровоизлиянием и их сочетанием.

12.5.1. Эпидемиология

Сосудистые заболевания спинного мозга встречаются намного чаще, чем об этом принято думать. Известно, что масса головного мозга человека среднего возраста составляет около 1400 г, а спинного мозга - 30 г. Таким образом, соотношение масс составляет приблизительно 47:1. Соотношение частоты возникновения сосудистых заболеваний головного и спинного мозга равно 4:1.

12.5.2. Анатомия и физиология нервной и сосудистой систем

Фундаментальное значение для клинициста имеют данные об анатомии и физиологии нервной и сосудистой систем. Действительно, пока врачи получали информацию о том, что спинной мозг кровоснабжа-ется одной передней и двумя задними спинальными артериями, которые берут начало от внутричерепных участков позвоночных артерий и идут вдоль спинного мозга до конечной нити, не прерываясь, при обнаружении инфаркта спинного мозга они искали место окклюзии по ходу этих артерий. Обычно при этом не удавалось установить локализацию патологического процесса. Правда, и при обширных инфарктах головного мозга зачастую даже патологоанатомы посмертно не находили участков тромбоза артерий головного мозга.

Артериальная система спинного мозга верхнешейных сегментов начинается от внутричерепной части позвоночных артерий. Большая часть спинного мозга кровоснабжается артериями, отходящими от сегментных ветвей аорты и подходящими к нему вместе со спинномозговыми корешками (аортальный бассейн). Число этих радикуломедуллярных артерий невелико и индивидуально изменчиво. Встречаются два крайних типовых варианта кровоснабжения: магистральный и рассыпной. При магистральном типе питание тораколюмбосакрального отдела спинного мозга обеспечивается одной или двумя радикуломедуллярными артериями. При рассыпном типе таких артерий значительно больше (5-8). Наибольшая среди передних радикуломедуллярных артерий получила название «большая передняя радикуломедуллярная артерия», или эпонимное название «артерия Адамкевича» (артерия поясничного утолщения). Наиболее частое вхождение этой артерии в позвоночный канал вместе с одним из корешков - Th_n-L (преимущественно слева). Переднюю спинальную артерию в настоящее время не считают самостоятельным сосудом, по современным данным, она представляет собой ана-стомотическую цепочку нисходящих и восходящих ветвей радикуломедуллярных артерий. То же

относится и к задним спинальным артериям с той лишь разницей, что число задних артерий заметно больше, а диаметр их всегда меньше.
Общую систему кровоснабжения спинного мозга можно представить как совокупность находящихся один над другим бассейнов передних и задних ради-куломедуллярных артерий. Система передних радику-ломедуллярных артерий через сулькальные (бороздчатые) и погружные ветви вазокороны снабжает вентральную часть спинного мозга ($^4/_5$ его поперечника).

На поперечном срезе любого уровня спинного мозга различают три зоны сосудистого снабжения.

Центральная зона охватывает передний рог, серую спайку, основания заднего рога и прилегающие к ним участки передних и боковых канатиков. Эта зона является бассейном сулькальных и сулько-комиссуральных артерий.

Зона задних канатиков и головки задних рогов определяет дорсальный артериальный бассейн пери-медуллярной сети отдельных задних радикуломедул-лярных артерий.

Зона краевых участков передних и боковых канатиков. Этот бассейн образуют погружные ветви соответствующих участков перимедуллярной сети. Вентральная зона периферического бассейна получает кровь из круговых ветвей передней спинальной артерии, более дорзальные участки - из аналогичных ветвей задних спинальных артерий.

Таким образом, главные притоки крови к спинному мозгу ниже C_{III-IV} сегмента - это крупные корешко-во-спинномозговые артерии (радикуломедуллярные артерии). Число их колеблется индивидуально от 3 до 5-8 (магистральный и рассыпной тип васкуляриза-ции). Существует две наиболее крупные такие артерии: артерия шейного утолщения и артерия поясничного утолщения. Последняя имеет эпоним «артерия Адамкевича» по имени автора, который подробно ее исследовал в конце XIX в. Клиническая сложность выявления пораженной артерии связана и с индивидуально весьма вариабельным уровнем вхождения в позвоночный канал таких артерий. Вместе с тем клиническое мышление невролога при исследовании пациента с различными заболеваниями спинного мозга подразумевает верификацию места возможной окклюзии снабжающего спинной мозг сосуда по ходу существующего кровотока от аорты, по ее сегментным ветвям к спинному мозгу.

12.5.3. Патоморфология и патогенез

Степень ишемии спинного мозга раньше оценивали по выраженности морфологических изменений нейронов. В последние годы стали использовать различные гистохимические методы, ПЭТ, спектроскопию и тонкие электронейрофизиологические исследования. Классической моделью

экспериментальной миело-ишемии продолжает оставаться пережатие того или иного отдела аорты. Показано, что при ишемии уже через 30 мин возникают дегенеративные изменения синапсов и других окончаний нейронов. Даже при транзиторной миелоишемии обнаруживают морфологические изменения интернейронов в III-VII пластинах по Рекседу и менее выраженные изменения в пластине П. В зоне ишемии изменяется спектр свободных и пептид-связанных аминокислот. Нарушается объем плазмы и проницаемость сосудов спинного мозга и спинномозговых корешков в дуральном мешке.

При экспериментальной ишемии поясничных сегментов спинного мозга выявлено снижение активности холинацетилтрансферазы и ацетилхолинэсте-разы, которое коррелирует с выраженностью морфологических изменений нейронов передних и задних рогов, интермедиальной зоны. Снижается содержание ионов калия и pH в межклеточных пространствах. Пережатие верхней части грудной аорты приводит к ишемии на всей нижней половине спинного мозга, включая люмбосакральные сегменты. Клипирование ниже отхождения почечных артерий вызывает ишемию поясничного утолщения.

Известно существование норадренергических нервных волокон в сосудах спинного мозга. Однако роль симпатической нервной регуляции спинномозгового кровообращения, так же как и кровообращения в головном мозге, весьма незначительна. Очевидно, симпатическая нервная система в основном участвует в регуляции сосудистого тонуса. Вместе с тем при острой экспериментальной травме обнаруживают спазмы сулькальных и сулько-комиссуральных артерий с последующим хроническим нарушением в них кровообращения, что клинически проявляется прогрессированием неврологических симптомов в посттравматическом периоде. К усилению неврологических расстройств после ишемии приводят постише-мическая гипергликемия, нарушения функции кальциевых каналов в нейронах спинного мозга и состава аминокислот.
Чистую модель экспериментальной миелоишемии можно воспроизвести с помощью холестероловых эмболов при введении холестероловой суспензии в аорту. Холестероловые кристаллы облитерируют просвет передней и задних спинальных артерий. Наиболее выраженная ишемия развивается при этом в передних рогах и боковых канатиках. Такая модель миелоише-мии не требует наркоза и нанесения травм животному. Именно поэтому ее считают предпочтительной при исследовании эффективности лекарственных препаратов для лечения больных миелоишемией.

Визуализация сосудистого поражения спинного мозга на всех стадиях развития миелоишемии в последние годы стала возможна благодаря применению МРТ. Вместе с тем дифференциальная диагностика характера интрамедуллярного поражения не всегда возможна даже с помощью современных методов. Недавно впервые была установлена корреляция между гистопатологической картиной ишемии серого и

белого вещества спинного мозга (некроз, миелома-ляция и спонгиозные изменения) и данными МРТ.

У людей пожилого (с 56 до 74 лет), старческого (с 75 до 90 лет) возраста и у долгожителей (старше 90 лет) сосудистые заболевания спинного мозга встречаются с нарастающей частотой. Точные эпидемиологические данные пока неизвестны. Анализ пациентов этих возрастных групп несомненно подтверждает, что практически у каждого человека после 70 лет существуют симптомы нарушения функции спинного мозга. Велика палитра этиологических и патогенетических факторов, приводящих к изменению функции спинного мозга. Следует учитывать, что к данному возрастному периоду более половины нейронов подвергается естественной дегенерации вследствие апоптоза. Если дегенерирует более $^{2}/_{3}$ имевшихся от рождения человека нейронов, появляются клинические признаки нарушения их функции. При перинатальной патологии нервной системы (гипоксия, травма, инфекция и др.) уменьшается исходное число нейронов, и естественный апоптоз приводит к клинически значимому снижению числа таких нейронов уже в более молодом возрасте (большая группа дегенеративных заболеваний нервной системы, включая генетически обусловленные). Более раннему нарушению функции спинного мозга способствуют перенесенные нейроинфекции, интоксикации и различные нарушения метаболизма нейронов. Наиболее частый и универсальный патогенетический механизм - гипоксия нейронов. Известно, что нейроны не обладают способностью депонировать питательные вещества для своей жизнедеятельности и поэтому нуждаются в постоянной оксигенации. Любые патогенетические факторы, которые приводят к гипоксии нервной ткани, вызывают расстройства функции структур спинного мозга. Такие патогенетические факторы можно классифицировать на врожденные и приобретенные.

Среди врожденных нарушений сосудистой системы выделяют мальформации в виде артериовенозных и артериальных аневризм, телеангиэктазии, ангио-матозы, а также стенозы (коарктации) и гипоплазии аорты. Как правило, при такой геридитарной патологии снабжающих спинной мозг сосудов клинические проявления возникают в молодом и среднем возрасте (до пожилого возраста). Однако в единичных случаях мальформацию спинномозговых сосудов диагностируют и у лиц старше 56 лет. Патогномоничный клинический феномен при внутрипозвоночной сосудистой мальформации - симптом артериального толчка по А.А. Скоромцу (при сдавлении брюшной аорты на уровне пупка слева в течение 10-15 с появляется локальная боль в позвоночнике или возникают парестезии в нижней половине тела) и симптом венозного толчка по А.А. Скоромцу (парестезии в ногах или локальная боль в позвоночнике в зоне расположения мальформации появляются при сдавлении нижней полой вены через брюшную стенку на уровне пупка справа). Уточнить

строение и локализацию сосудистой мальформации в спинном мозге и позвоночном канале удается при помощи селективной спинальной ангиографии.
Мальформация снабжающих спинной мозг сосудов может локализоваться как экстрадурально, так и субдурально. Клиническая картина при этом зависит от многих факторов и в целом может развиваться по 3 вариантам: I - проявления, связанные с воздействием самой мальформации, например развитие корешкового синдрома или хронической сосудисто-спинномозговой недостаточности с синдромом мие-логенной перемежающейся хромоты либо другими неинсультными неврологическими расстройствами; II - геморрагические инсульты (эпидуральная или субдуральная гематома, субарахноидальное спиналь-ное кровоизлияние, гематомиелия); III - ишемиче-ские спинальные инсульты. При артериовенозных аневризмах в позвоночном канале спинной мозг страдает не только от чисто компрессионного воздействия (опухолевидного), но и вследствие венозной гипер-тензии с нарушением внутримедуллярной микроциркуляции с развитием гипоксического поражения структур спинного мозга, вплоть до его инфаркта.

Сосудистая мальформация может располагаться практически на любом уровне позвоночника и спинного мозга - от шейного до медуллярного конуса, а также паравертебрально, эпидурально и интрадурально.

Иногда артериовенозные множественные маль-формации в позвоночнике и спинном мозге являются частью таких синдромов, как синдром Клиппеля-Треноне-Вебера (гигантизм отдельных частей тела с гипер- и дисплазией кровеносных сосудов: сегментарная кожная ангиома с варикозно расширенными венами на соответствующих нижних или верхних конечностях, артериовенозные аневризмы, аплазия I ребра, пигментные аномалии и др.) или синдром Рендю-Ослера-Вебера. При интрамедуллярной маль-формации сосудов может развиваться так называемый подострый поперечный некротизирующий миелит Фуа-Алажуанина с предшествующим сегментарными нарушениями чувствительности. На первых фазах развития сосудистой мальформации клиническая картина обычно представлена преходящими (интермит-тирующими) спинномозговыми расстройствами.

12.5.4. Клиническая картина

Клинические проявления миелоишемии весьма разнообразны и зависят от распространенности ишемии как по длиннику, так и по поперечнику спинного мозга. В целом клиническая картина миелоишемии представлена нарушениями функции мотонейронов (центральных, периферических), экстрапирамидных тонических и координаторных нейронов, чувствительных (поверхностной, глубокой, вибрационной чувствительности), регулирующих сфинктеры тазовых органов и вегетативно-трофических нейронов. Детальное определение периферического пареза мио-тома позволяет устанавливать точный уровень ишемии мотонейронов передних рогов. Сегментарная или корешковая анестезия также имеют определяющее топическое

значение. Полезную информацию для диагностики получают при ЭНМГ, особенно при регистрации ССВП. Последние позволяют не только уточнять топический диагноз, но и определять прогноз восстановления нарушений двигательной функции спинного мозга. Электрофизиологическое монитори-рование течения миелоишемии способствует проведению широкого спектра исследований протективных эффектов различных мероприятий - охлаждения, гемодилюции, фармакологических препаратов и т.п.

Целесообразно выделять следующие варианты нарушений спинномозгового кровообращения.

• **Начальные проявления** недостаточности спинномозгового кровообращения обычно возникают при нагрузке (дозированная ходьба, приседания, бег и др.). Изучение субклинических и начальных спинномозговых сосудистых расстройств имеет большое значение для профилактики прогрессирования миелоишемии в любом возрасте человека. Начальные симптомы мие-лоишемии - периодическая утомляемость, слабость в конечностях, чувство зябкости, ползания мурашек, потливость, боли по ходу позвоночника с иррадиацией. Эти ощущения продолжаются от нескольких минут до 2-3 ч и возникают в условиях повышенной потребности мозга в притоке крови к отдельным его областям; они бесследно проходят после отдыха. Для объективизации начальных проявлений неполноценности кровообращения спинного мозга решающее значение имеют данные реовазографии, ЭМГ и других исследований, выполняемых с нагрузками. • **Преходящие нарушения** спинномозгового кровообращения следует рассматривать по аналогии с церебральными. Это остро проявляющиеся симптомы нарушения функции спинного мозга в виде парапарезов или плегии с нарушениями чувствительности или без них, расстройствами функции тазовых органов, которые восстанавливаются в течение 24 ч. Наиболее типичным признаком преходящего нарушения спинномозгового кровообращения считают миелогенную перемежающуюся хромоту (по Д.К. Богородинскому и А.А. Скоромцу). Клинически это характеризуется быстро нарастающей при ходьбе слабостью одной или обеих ног с возникновением ощущения их подкашивания. Спинномозговые симптомы продолжаются от нескольких минут до часа. Клинические признаки выражаются в виде центрального или вялого парапареза ног с отсутствием глубоких рефлексов и снижением мышечного тонуса. Расстройства чувствительности проявляются гиперестезией по сегментарному или проводниковому типу. Нарушения работы сфинктеров отмечают в виде императивных позывов к мочеиспусканию или задержки мочеиспускания и стула.

Преходящие нарушения спинномозгового кровообращения имеют быстрое обратное развитие. Первыми восстанавливаются двигательные функции. У большинства пациентов заболевание имеет ремит-тирующее течение. Провоцирующими

факторами могут быть резкие движения, падения, интеркуррент-ные инфекции, интоксикации и т.п.

Патогенез динамического нарушения спинномозгового кровообращения связан со спазмом радикуло-медуллярных артерий, что подтверждается на модели экспериментальной миелоишемии. Патогенез мие-логенной перемежающейся хромоты заключается в нарушении притока крови к мотонейронам передних рогов спинного мозга. Известно, что при физической нагрузке в норме сосуды на уровне центров передних рогов спинного мозга расширяются. При сужении просвета сосудов и изменении функциональной способности стенки расширяются, при нагрузке кровоток уменьшается, кровообращение двигательных нейронов ухудшается, и возникают спинномозговые симптомы. Аналогичные нарушения происходят и при затруднении венозного оттока.
Следует отметить, что у $^{1}/_{3}$ пациентов после повторных преходящих нарушений полной нормализации функции спинного мозга не наступает. Укорачивается время ходьбы до наступления слабости ног, которая после короткого отдыха проходит. На высоте слабости ног коленные и ахилловы рефлексы оживляются, нестойким бывает симптом Бабинского. Нарушения чувствительности проявляются сегментарной или пятнистой гипестезией либо гиперестезией.

Преходящие миелоишемии в гериатрическом возрасте чаще локализуются в сегментах нижней половины спинного мозга. Как известно, грудной отдел находится в худших условиях кровоснабжения. Особенно уязвимы сегменты спинного мозга между бассейнами радикуломедуллярных артерий на уровне Th_{IV}, реже Th_{VIII-X}. Этот уровень соответствует критическим зонам спинномозгового кровообращения.

Клиническая картина хронического нарушения спинномозгового кровообращения представлена медленно прогрессирующим поражением спинного мозга. При субкомпенсированной миелоишемии наблюдают двигательные расстройства (спастические, атрофиче-ские или смешанные парезы) с нарушением функции ходьбы. Иногда они сочетаются с нестойким нарушением чувствительности и функции сфинктеров тазовых органов. Больные при этом сохраняют двигательную способность в полной мере. При декомпенсированной миелоишемии двигательные нарушения более выражены с наличием преимущественно смешанных парапа-резов, которые сопровождаются нарушениями функции тазовых органов, расстройствами чувствительности. Такие пациенты нередко нуждаются в посторонней помощи. Морфологическую основу дисциркуляторной миелоишемии составляют диффузные тяжелые изменения нервных клеток и рарефикация мозговой ткани.

При медленно прогрессирующем ишемическом поражении спинного мозга с многосегментным некротическим распадом мозговой ткани двигательные расстройства могут достигать стадии паралича, и больные становятся обездвижены.

Несмотря на обычно медленное, постепенное развитие заболевания, не исключается острое его начало с дальнейшим хроническим течением. Нередко течение заболевания длительное время остается стабильным, а летальный исход наступает в результате сердечнососудистых, дыхательных осложнений или от интер-куррентных заболеваний. Длительность заболевания может варьировать от 2 до 25 лет. Почти у половины пациентов заболевание начинается с гипотрофии мышц или фасцикулярных подергиваний как в руках, так и в ногах. У других больных вначале появляется скованность или слабость в ногах, реже чувство онемения или парестезии в дистальных отделах нижних конечностей. В дальнейшем эти первоначальные симптомы в зависимости от локализации сосудистого процесса развиваются с преобладанием признаков атрофических или спастических парезов либо смешанных парезов.

При ишемическом поражении шейных сегментов спинного мозга у больных развивается атрофический парез соответствующих миотомов с арефлексией на руках, нечеткими расстройствами чувствительности. У $^2/_3$ пациентов к атрофии мышц плечевого пояса присоединяются аналогичные явления и в мышцах туловища, тазового пояса. У $^1/_3$ больных шейной мие-лоишемией наряду с атрофией мышц повышаются глубокие рефлексы и развивается синдром БАС. Если мие-лоишемия связана с поражением позвоночной артерии и ее ветвей, нарушения кровообращения распространяются и на продолговатый мозг (бульбомиелоише-мия). Бульбарные расстройства проявляются атрофией и фасцикулярными подергиваниями мышц языка, мягкого нёба, круговой мышцы рта и др. Особенно часто такой синдром развивается при атеросклерозе позвоночных артерий на фоне аномалии Киммерле.

При локализации ишемии на уровне верхнешейных сегментов развивается спастический тетрапа-рез. Миелоишемия грудных сегментов проявляется спастическим нижним парапарезом. При поражении задних спинальных артерий к спастическим признакам присоединяются расстройства глубокой чувствительности (с утратой и вибрационного чувства) и сенситивная атаксия.
Хроническая миелоишемия нижней половины спинного мозга сопровождается спастическим парапарезом ног, проводниковым или сегментарным типом расстройства чувствительности и нарушением функции тазовых органов. Эти явления вначале имеют перемежающийся характер - усиливаются при ходьбе и уменьшаются в покое. Позже спинальные признаки становятся стойкими и необратимыми. Патогенез спастического парапареза при миелоишемии в нижней половине спинного мозга связан со стенозом и уменьшением кровотока в одной из радикуломедуллярных артерий, чаще вызванными атеросклерозом аорты и ее ветвей в сочетании с дегенеративно-дистрофическими поражениями позвоночника у людей пожилого и старческого возраста. При уменьшении кровотока в радику-ломедуллярной артерии ишемия развивается в дисталь-ных отделах бассейна по принципу «последнего луга».

Течение хронической миелоишемии бывает медленным и длительным. В начале заболевания симптомы имеют преходящий характер, затем - постепенно прогрессирующий. Нередко миелоишемия развивается толчкообразно и прогрессирующе, каждый раз усиливаясь после провоцирующих факторов в виде травмы, физического перенапряжения, простуды и т.п.

Следующий вариант течения - ишемический спи-нальный инсульт, когда нарушение спинномозгового кровообращения развивается внезапно, остро (до суток) или подостро (от 2 до 5 сут). Острые инсульты чаще встречаются на уровне нижней половины спинного мозга, а хронические миелоишемии - чаще на уровне шейных сегментов. У $^2/_3$ больных можно выделить фазу предвестников спинального инсульта: преходящая слабость нижних или верхних конечностей либо мио-тома (одного, нескольких), преходящие парестезии и онемения в зоне дерматома или по спинальному проводниковому типу, преходящие нарушения работы сфинктеров тазовых органов (недержание мочи, кала или их задержка). Некоторые из предвестников не являются собственно расстройством кровообращения и зависят от первичного этиологического фактора (например, спон-дилогенные боли и т.п.). Предвестники бывают близкие (за часы или несколько суток до спинального инсульта) и отдаленные. Предвестники следует рассматривать как быстро преходящую локальную ишемию спинного мозга, то есть микроинсульты, быстро компенсируемые коллатеральным кровообращением и не оставляющие за собой заметных последствий. Нередко у пациентов геронтологического возраста встречается синдром миелогенной перемежающейся хромоты, изредка этот вариант сочетается с периферической перемежающейся хромотой и резкими болями в икроножных мышцах, что обычно наблюдают при синдроме Лериша (стено-зировании или окклюзии развилки брюшной аорты).
Инфаркт спинного мозга обычно развивается остро, однако степень остроты может варьировать от молниеносной до нескольких часов. Миелоинфаркту нередко сопутствует боль в позвоночнике. Эта боль исчезает вскоре после развития параанестезии и паралича. Следует отметить, что у ряда пациентов в первые минуты ишемии спинного мозга возникали мышечные подергивания и дрожание конечностей. Эти признаки напоминали наблюдения при перевязке брюшной аорты у экспериментальных животных.

В момент развития тяжелого спинального инфаркта нередко отмечают рефлекторные церебральные расстройства в виде обморока, ГБ, тошноты, общей слабости. Однако все эти общемозговые симптомы сравнительно быстро проходят, а спинномозговые расстройства остаются выраженными и зависят от локализации инфаркта (тетраплегия, параплегия или парез). Практически у всех пациентов нарушена чувствительность и обнаруживаются расстройства функции тазовых органов. Бичом больных со значительным поражением поперечника спинного мозга являются трофические

расстройства в виде пролежней. Часто они развиваются быстро, несмотря на тщательный уход. Буквально в течение нескольких дней развиваются некротические язвы на крестце и области трохантеров. Возникаюшая в таких случаях местная инфекция всегда грозит переходом в септическое состояние, что ухудшает прогноз. Детали клинической картины целиком зависят от топографии инфаркта по длине и по поперечнику спинного мозга.

Нередко представляется возможность установить ангиотопические синдромы выключения отдельных радикуломедуллярных артерий.

Синдром Унтерхарншейдта - приступы быстро возникающего тетрапареза с кратковременным выключением сознания. Объясняются транзиторными локальными ишемиями в верхнем артериальном бассейне спинного мозга (позвоночной артерии и ее ветвях).

Синдром Персонейджа-Тернера - предвестник ишемического инсульта. Заключается в сильной боли в позвоночнике или в соответствующем корешке продолжительностью от нескольких часов до суток. В последующем - острое развитие паралича мышц проксимального отдела верхних конечностей. Синдром отличает однотипный патогенез и сходный состав клинических симптомов с синдромом парализующего ишиаса. При этом наблюдают слабость в перонеальных, тибиаль-ных и ягодичных мышцах. С момента присоединения паралича боль обычно уменьшается.

Синдром миелогенной перемежающейся хромоты - проявление периодических расстройств кровообращения в нижнем артериальном бассейне. Характерны слабость, чувство онемения ног, иногда нарушения функций тазовых органов. После непродолжительного отдыха эти явления проходят.

Синдром каудогенной перемежающейся хромоты (синдром Вербиста) состоит из мучительных парестезий (онемения), возникающих при ходьбе. Слабость присоединяется позже. Объясняется преходящей ишемией корешков конского хвоста.

При выключении крупных шейных радикуломе-дуллярных артерий развивается вялый (либо сочетан-ный со спастическим) паралич верхних конечностей и центральный паралич нижних. Нередко возникают сегментарные и проводниковые нарушения чувствительности, расстройства функции тазовых органов по центральному типу.

При компрессии верхней дополнительной радику-ломедуллярной артерии остро развивается нижний парапарез, диссоциированная параанестезия с верхней границей на дерматоме Th_{1-2}, нарушения тазовых функций (задержка мочи). Часто развиваются признаки центрального паралича (синдром Бабинского). Оживление глубоких рефлексов происходит в течение 5-6 дней.

Выключение артерии Адамкевича приводит к развитию вялого нижнего парапареза (параплегии), диссоциированной или тотальной параанестезии с верхней границей от

Th_{IV} до Th_{xn}-L_r Всегда имеются нарушения тазовых функций (недержание или задержка). Обычно быстро присоединяются пролежни. В клинической картине встречаются варианты в зависимости от роли пораженной артерии в кровоснабжении спинного мозга по его длиннику.

Синдром нижней дополнительной радикуломедуллярной артерии развивается обычно при грыже диска L_{IV}-L_V или L_V-S_I. Складывается из пареза (L_{IV}-L_V), сегментарных или корешковых расстройств чувствительности. Известен под названием «парализующий ишиас» (de Seze et al., 1987). Возможны варианты распределения пареза в перонеальных и тибиальных группах мышц. Признак миотомного пареза - вовлечение ягодичных мышц.

СБН - это болезненный комплекс в виде неприятных ощущений в нижних конечностях (тяжесть, стягивание, ползание мурашек в «глубине мышц, в костях» голеней, реже - бедер и стоп), возникающих в покое, обычно когда пациент укладывается спать, и уменьшающихся при активных движениях. У части больных аналогичные ощущения возникают при длительном сидении. Вставание и ходьба практически устраняют жалобы. Периодически возникающая потребность в ходьбе, прерывающая засыпание или ночной сон, является фактором невротизации больных по астеническому или депрессивному типу. Впервые описал синдром неутомимых ног Витмак (1861). Термин «беспокойные ноги» предложил шведский нейрохирург К. Экбом в 1945 г., поэтому иногда в литературе этот синдром встречается как «синдром Витмака-Экбома». Средняя заболеваемость им в различных популяциях составляет от 1 до 15%. У большинства пациентов симптомы болезни - основная причина нарушений сна. Женщины болеют в 2 раза чаще мужчин. Отмечена достоверная ассоциация этого синдрома с беременностью (появляется в III триместре беременности). СБН чаще дебютирует во 2-4-м десятилетии жизни. Высказывали различные предположения по поводу его этиологии: дефицит железа, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, почечная недостаточность, полинейропатия, БП, дефицит B_{12} и фолиевой кислоты, синдром Жиля де ля Туретта, гипотиреоидизм и т.п.

Международной исследовательской группой по изучению СБН (1995) выделены 4 облигатных симптома заболевания:

• парестезии, вызывающие необходимость двигать конечностями;

• невозможность днем длительно сохранять состояние физического покоя;

• возникновение симптомов в покое (сидя или лежа) и исчезновение либо временное облегчение во время движения;

• максимальная выраженность симптомов вечером перед сном и ночью.

Кроме того, выделен ряд дополнительных критериев, которые могут присутствовать, но не обязательны для установления диагноза:

• нарушение сна;

• наличие произвольных движений конечностями во сне и аналогичных им движений в покое и во время бодрствования;

• длительность симптомов с обострениями и ремиссиями;

• нормальные результаты неврологического исследования и данных ЭНМГ при идиопатиче-ских формах синдрома и наличие соответствующих клинических и лабораторных изменений при симптоматических вариантах СБН;

• отягощенная наследственность;

• положительный лечебный ответ на допамин.

Клиническая практика показывает, что у всех многочисленных пациентов с такими классическими жалобами (симптомами), составляющими СБН, удается достоверно обнаруживать признаки нарушения венозного кровообращения в спинном мозге (спондилоген-но-дискогенно-венозная радикуломиелоишемия люм-босакральной локализации, наличие артериовенозной мальформации на уровне нижней половины спинного мозга и др.). Симптомы такого синдрома относят к нарушению функции задних канатиков спинного мозга, а их усиление связано с нарастанием в покое венозного застоя в венах задней поверхности спинного мозга как у беременных женщин, так и при наличии грыжевых выпячиваний поясничных дисков, что хорошо визуализируется на МРТ позвоночника и спинного мозга. Патогномоничным и высокоинформативным является симптом венозного толчка по А.А. Скоромцу (парестезии в ногах при сдавлении нижней полой вены на уровне пупка справа, то есть при компрессии этой вены к переднебоковой поверхности позвоночника). Обьективными признаками считают утрату или укорочение вибрационного чувства на лодыжках, снижение или утрату глубокого рефлекса с длинного разгибателя большого пальца стопы (корешок и слабость этой мышцы, гиперстезию на большом пальце ноги. Терапевтический эффект оказывают курсы венотони-зирующих препаратов (троксерутин, диосмин + геспе-ридин, эсцина лизинат и др.) и декомпрессия крупных корешковых вен.

12.5.5. Диагностика

Сосудистое поражение спинного мозга диагностируют по темпу развития клинической картины и ее особенностям. Важное диагностическое значение имеют МРТ и селективная спинальная ангиография. С помощью спинальной ангиографии определяют все детали строения сосудистой мальформации, а МРТ достаточно хорошо визуализирует состояние самого спинного мозга, удается выявить его постишемическую атрофию или гематомиелию. Наличие симптома артериального толчка (по А.А. Скоромцу) служит основанием для проведения селективной спинальной ангиографии. Этот феномен определяют следующим образом: в

положении больного лежа на спине врач проводит прижатие брюшной аорты на уровне пупка слева к переднебоковой поверхности позвоночника; после исчезновения пульсации аорты сдавление продолжается 10-15 с; в этот период у пациента возникает разной интенсивности боль в определенном участке позвоночника или стреляющего характера корешковая боль, которая исчезает вскоре после прекращения сдавления аорты. Часто на фоне такой боли или без нее во время сдавления аорты пациенты отмечают парестезии в ногах (онемение, покалывание, вибрация, чувство холода) и/или в спине.

Описанный симптомокомплекс патогномоничен для сосудистых мальформаций в позвоночном канале (артериовенозные аневризмы, ангиоматоз). При компрессии брюшной аорты сосудистая система позвоночника и спинного мозга обеспечивает коллатеральный кровоток под повышенным АД, и имеющиеся сосудистые мальформации резко увеличиваются в объеме и вызывают локальную или корешковую боль, проводниковые спинномозговые (преимущественно заднеканатиковые) парестезии. При появлении признаков боли и парестезий сдавление аорты следует прекращать, чтобы не спровоцировать разрыва сосудистой мальформации. Вместе с тем для уточнения локализации боли в позвоночнике прием сдавления брюшной аорты можно повторить.
Наличие симптома венозного толчка (по А.А. Ско-ромцу) проверяют также в положении пациента на спине. При сдавлении нижней полой вены на уровне пупка справа возникает локальная боль по ходу нижнегрудного, пояснично-крестцового отделов позвоночника и/или проводниково-сегментарные парестезии в нижней половине тела. Пациент лежит на спине, врач находится справа от него. При сдавлении нижней полой вены к передне-боковой поверхности позвоночника затрудняется венозный отток из позвоночного канала и при наличии сосудистой мальформации (эпидурально, субдурально, интрамедуллярно) она увеличивается в объеме и клинически проявляет себя. Экспозиция сдав-ления нижней полой вены не должна превышать 15 с. Если за это время не возникают боли или парестезии, симптом отсутствует. При выявлении симптома венозного толчка больной нуждается в селективной спиналь-ной ангиографии или МРТ с сосудистой программой для уточнения строения и локализации сосудистой мальформации для определения лечебной тактики.

Среди приобретенных поражений сосудистой системы спинного мозга наиболее часто встречается атеросклероз и его осложнения. Редко наблюдаются васку-литы (артерииты, флебиты). Атеросклеротические изменения локализуются в стенке аорты, ее сегментных ветвей (межреберных, поясничных, крестцовых артерий), крупных радикуломедуллярных или пери-медуллярных артерий. Клинические и клинико-ана-томические исследования показывают, что атероскле-ротические поражения сосудистой стенки наиболее выражены в стенках аорты и заметно уменьшаются по

частоте и выраженности в дистальных отделах снабжающей спинной мозг артериальной сети.

Атеросклеротические изменения сосудов являются постоянными, однако клинические симптомы нередко вначале имеют интермиттирующее течение. Декомпенсация спинномозгового кровотока возникает при колебаниях АД в обоих направлениях. Миелоишемия люмбо-сакральных сегментов может возникать вследствие нарушения общей гемодинамики на фоне артериальной гипотензии, когда максимальное АД бывает ниже 90 мм рт.ст. Из литературных источников известно, что миелоишемия развивается при артериальном давлении ниже 55 мм рт.ст. и при уменьшении дебита кровотока ниже 40 мл/кг в минуту. Чаще срыв компенсации спинномозгового кровообращения возникает при резком повышении АД выше 190-200 мм рт.ст. У $^{1}/_{3}$ пациентов при этом наблюдают сочетание миелоишемии с ишемией в головном мозге. Именно поэтому при анализе клинической картины у больных с гипертоническими кризами следует иметь в виду возможность возникновения очагов поражения как в головном, так и в спинном мозге.
Важные патогенетические факторы миелоише-мии - дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника (деформирующий спондилоз, деформирующий спондилоартроз, остеохондроз диска, грыжи диска, гормональная спондилопатия) и его травмы. Практически у всех пациентов старческого возраста имеется конкурентное сочетание атеросклероза сосудов и спондилогенного воздействия на них. Часто способствуют развитию миелоишемии диабет и алкогольная интоксикация.

Ятрогенные миелоишемии наблюдают при выполнении аортографии (возникают холестериновые эмболы в сосудах спинного мозга вследствие экскориации атероматозной бляшки кончиком катетера в аорте); при проведении перидуральной анестезии в целях обезболивания во время оперативных вмешательств на органах брюшной полости и малого таза, включая удаление аденомы предстательной железы, при операциях на позвоночнике и паравертебральной зоне, а также при грубых манипуляциях при мануальной терапии и др.

12.5.6. Лечение

Лечение больных с нарушениями спинномозгового кровообращения проводят поэтапно, в зависимости от варианта клинического течения. Неотложные мероприятия необходимо осуществлять в острой фазе спинального инсульта. Независимо от возраста пациента следует госпитализировать в неврологическое отделение, лучше в палату интенсивной терапии, где ему вводят спазмолитические и улучшающие коллатеральное кровообращение препараты, а также препараты, улучшающие микроциркуляцию, антикоагулянты, ноотропные средства, антигипоксанты, противоотечные, улучшающие сердечно-сосудистую и дыхательную деятельность вещества.

На модели экспериментальной миелоишемии исследован протективный эффект блокаторов медленных кальциевых каналов: флунаризин улучшает мозговое кровообращение и кислородное обеспечение мозга, расслабляет гладкую мускулатуру сосудов. Механизм защитного действия скорее связан с аккумуляцией ингибиторов внутриклеточного кальция, а не с прямым эффектом на мышцы сосудов. Терапевтическое окно и доза соответствуют уровню гипотензии. Обстоятельно исследован нимодипин, являющийся антагонистом ионов кальция, он способен снижать сопротивление резистивных артериол головного и спинного мозга, улучшать мозговое кровообращение и уменьшать гипоксические явления. Кроме того, на экспериментальной модели подтверждено протективное действие пропентофилина, простациклина Е1 (алпростадил), блокаторов субтипа N-метил-d-аспартата (мемантин, элипродил), диаспирина, амилоид-бета-А4 протеина, аллопуринола, свободных радикалов 21-аминостеро-идов (тирилазад), магния сульфата и др.

Больным нередко приходится проводить оперативные вмешательства с временным выключением аорты или ее крупных ветвей. Во время таких вмешательств существует опасность развития миелоише-мии. Хорошее предохранение от постишемического поражения спинного мозга удается осуществить путем региональной инфузии охлажденного раствора и аде-нозина фосфата при операциях на аорте. Уменьшение последствий миелоишемии наступает уже при охлаждении спинного мозга до 30 °C. Селективное глубокое охлаждение спинного мозга до 22,8 °C предотвращает параплегию при клипировании аорты в течение 45 мин. Наиболее эффективные профилактические мероприятия проводят при выполнении селективной спинальной ангиографии с уточнением источников кровоснабжения спинного мозга. При проведении оперативных вмешательств стали применять экстракорпоральное кровообращение и шунтирование аорты и межреберных артерий в случае их участия в кровоснабжении спинного мозга.

При артериовенозных мальформациях проводят эндоваскулярные вмешательства с эмболизацией или баллонизацией аневризмы.

При миелоишемии любого генеза из общетерапевтических мероприятий используют антиоксидант-ные препараты, антагонисты серотонина, гипербарическую оксигенацию, различные физиотерапевтические процедуры, электростимуляцию спинного мозга, магнитную стимуляцию, магнитотерапию и др. Необходимо также систематическое применение вазоактивных, венотонизирующих, противосклеро-тических препаратов, ноотропных, нейроцитопротек-торных средств, витаминов и др. Вне зависимости от возраста пациента рекомендуют проводить реабилитационные мероприятия с учетом состояния сердечно-сосудистой системы и интел-лектуально-мнестических функций.

12.5.7. Прогноз

Прогноз при сосудистых поражениях спинного мозга зависит от этиологического фактора и возможности его своевременного устранения. Так как более чем $^2/_3$ случаев острого развития миелоишемии связано с компрессионными факторами, то такие пациенты нуждаются в срочном обследовании на предмет исключения грыжи МПД, травматического фрагмента при переломе позвоночника, опухоли (параили интравертебральной). В целом благоприятные исходы миелоишемии встречаются примерно в 70% случаев.

Глава 13. Инфекционные заболевания центральной нервной системы

13.1. МЕНИНГИТЫ

А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Н.В. Скрипченко, И.А. Крюкова, В.И. Гузева, А.С. Петрухин, Н.Г. Жукова, В.Ф. Алиферова

Менингит - воспаление оболочек головного и спинного мозга. Воспаление твердой мозговой оболочки (ТМО) обозначают термином «пахименингит», а воспаление мягкой и паутинной мозговых оболочек - «лептоменингит».

Наиболее часто встречают воспаление мягких мозговых оболочек, при этом используют термин «менингит». Его возбудителями могут быть различные патогенные микроорганизмы: вирусы, бактерии, простейшие.

13.1.1. Классификация

По этиологии различают бактериальные (менингококковый, пневмококковый, стафилококковый, туберкулезный и др.), вирусные (острый лимфоци-тарный хориоменингит, вызванный энтеровирусами Коксаки и ЕСНО, эпидемического паротита и др.), грибковые (кандидозный, криптококкозный и др.), протозойные (при токсоплазмозе, малярии) и другие менингиты.

По характеру воспалительного процесса в оболочках и изменений в лик-воре различают серозный и гнойный менингит. При серозном менингите в лик-воре преобладают лимфоциты, при гнойном - нейтрофилы.
По патогенезу менингиты разделяют на первичные и вторичные. Первичный менингит развивается без предшествующей общей инфекции или инфекционного заболевания какого-либо органа, а вторичный бывает осложнением инфекционного заболевания (общего или локального).

По распространенности процесса в оболочках мозга выделяют генерализованные и ограниченные менингиты (например, на основании головного мозга - базальные менингиты, на выпуклой поверхности больших полушарий головного мозга - конвекситальные менингиты).

В зависимости от темпа начала и течения заболевания выделяют молниеносные, острые, подострые (вялотекущие) и хронические менингиты.

По степени тяжести клинической картины выделяют легкую, средней тяжести, тяжелую и крайне тяжелую формы.

13.1.2. Гнойные менингиты

13.1.2.1. ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНЫЙ МЕНИНГИТ (МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ)

В мире регистрируются 3-10 случаев менингококкового менингита на 100 тыс. населения.

Этиология и патогенез

Заболевание вызывается грамотрицательным диплококком - менингококком Вейксельбаума. Заболевание передается воздушно-капельным путем. Входными воротами становятся слизистая оболочка зева и носоглотки. Менингококки проникают в нервную систему гематогенным путем. Источником инфекции бывают не только больные, но и здоровые носители. Наиболее часто заболевают менингитом зимой и весной. Спорадические заболевания отмечают в любое время года.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет в среднем 1-5 дней. Заболевание развивается остро: сильный озноб, температура тела повышается до 39-40 °С. Появляется и быстро нарастает интенсивная ГБ с тошнотой или многократной рвотой. Возможны бред, психомоторное возбуждение, судороги, нарушения сознания. В первые часы выявляют оболочечные симптомы (ригидность мышц затылка, симптом Кернига), нарастающие ко 2-3-му дню болезни. Глубокие рефлексы оживлены, брюшные снижены. При тяжелом течении возможны поражения ЧН, особенно III и VI (птоз, анизокория, косоглазие, диплопия), реже VII и VIII. На 2-5-й день болезни нередко появляются герпетические высыпания на губах. При появлении различных кожных высыпаний (чаще у детей) геморрагического звездчатого характера регистрируют менингококкемию. Менингококковая инфекция в 20-30% случаев может протекать без сыпи, а только в виде менингита. Ликвор мутный, гнойный, вытекает под повышенным давлением. Обнаруживают нейтрофильный плеоцитоз (до нескольких десятков тысяч клеток в 1 мкл), повышенное содержание белка (до 1-3 г/л), пониженное содержание глюкозы и хлоридов. В толстой капле крови под обычным микроскопом видны менингококки в виде диплококков («кофейные зерна»). Менингококк можно также выделить из слизи, взятой из носоглотки, из крови и ликвора, полученных до введения антибиотиков.
В крови - лейкоцитоз (до 30х10^9/л), выраженный сдвиг лекоцитарной формулы влево до миелоцитов и увеличение СОЭ.

По выраженности клинических симптомов выделяют легкое, среднетяжелое и тяжелое течение. Наряду с поражением оболочек мозга в процесс вовлекается и мозговое вещество, что клинически проявляется уже с первых дней болезни нарушением сознания, судорогами, парезами при слабой выраженности менинге-ального

синдрома. Возможны зрительные и слуховые галлюцинации, а в дальнейшем - расстройства памяти и поведения. Возникают гиперкинезы, повышение мышечного тонуса, расстройства сна, атаксия, нистагм и другие симптомы поражения мозгового ствола. В таких случаях диагностируют менингоэнцефалит, отличающийся тяжелым течением и плохим прогнозом, особенно при появлении признаков развития эпендиматита (вентрикулита). Для эпендиматита характерна своеобразная поза, при которой развиваются разгибательные контрактуры ног и сгибатель-ные - рук, судороги по типу горметонии, отек дисков зрительных нервов, нарастание количества белка в ликворе и ксантохромное его окрашивание.

Менингококковый менингит может быть как самостоятельной клинической формой, так и составной частью генерализованной формы менингококковой инфекции - менингококкемии!

К ранним осложнениям менингококкового менингита относятся отек мозга со вторичным стволовым синдромом и острую надпочечниковую недостаточность (синдром Уотерхауса-Фридериксена). Острый отек головного мозга может возникнуть при молниеносном течении либо на 2-3-й день болезни. Основные признаки - нарушение сознания, рвота, двигательное беспокойство, судороги, дыхательные и сердечно-сосудистые расстройства, повышение артериального и ликворного давления.

При менингококковом менингите, протекающем с менингококкемией, возможна острая надпочечнико-вая недостаточность, проявляющаяся развитием **септического шока.** Отмечают определенную фазность в развитии происходящих процессов, соответствующую различным степеням шока.
• Септический шок I степени (фаза теплой нор-мотонии) - состояние больного тяжелое, лицо розовое, но кожные покровы бледные, конечности холодные. У части больных - обильное потоотделение, в других случаях кожа сухая, теплая. Озноб, центральная гипертермия 38,5-40,5 °С. Умеренная тахикардия, тахипноэ, гиперпноэ, АД нормальное или повышенное, центральное венозное давление нормальное или снижено. Выделение мочи удовлетворительное или несколько уменьшено. Возбуждение, беспокойство при сохранном сознании, общая гиперрефлексия, у детей грудного возраста нередко судорожная готовность. Компенсированный метаболический ацидоз за счет респираторного алкалоза, ДВС-синдром I степени (гиперкоагуляция).

• Септический шок II степени (фаза теплой гипотонии) - состояние больного очень тяжелое, лицо и кожные покровы бледные, с сероватым оттенком; акроцианоз, кожа чаще холодная, влажная, температура тела нормальная или субнормальная. Выражены тахикардия, тахипноэ, пульс слабый, тоны сердца глухие. Артериальное (до 70-60 мм рт.ст.) и центральное венозное давление снижены. Снижается сердечный выброс.

Олигурия. Больной заторможен, вял, сознание помрачено. Метаболический ацидоз. Синдром ДВС II степени.

• Септический шок III степени (фаза холодной гипотонии) - состояние крайне тяжелое, сознание в большинстве случаев отсутствует. Периферическая вазоконстрикция. Кожа синюшно-серого цвета, тотальный цианоз со множественными геморрагически-некротическими элементами, венозные стазы по типу трупных пятен. Конечности холодные, влажные. Пульс нитевидный или не определяется, резкая одышка, тахикардия, АД очень низкое или нулевое, не реагирует на увеличение объема циркулирующей крови. Гипертония мышц, гиперрефлексия, стопные патологические рефлексы, зрачки сужены, реакция на свет ослаблена, возможны косоглазие, судороги. Анурия. Метаболический ацидоз. ДВС-синдром III степени с преобладанием фибринолиза. Возможно развитие отека легких, токсического отека мозга, метаболического миокардита и эндокардита.
• Септический шок IV степени (терминальное, или агональное, состояние). Сознание отсутствует, мышечная атония, сухожильная ареф-лексия, зрачки расширены, не реагируют на свет, тонические судороги. Выражено нарушение дыхания и сердечно-сосудистой деятельности, прогрессирующий отек легких и мозга. Полная несворачиваемость крови с диффузными кровотечениями (носовыми, желудочными, маточными и др.).

Отек-набухание головного мозга развивается чрезвычайно остро, характеризуется крайне тяжелым течением. На первый план выступают ГБ и рвота, а затем - расстройство сознания, появляется психомоторное возбуждение или общие тонико-клониче-ские судороги. Появление на этом фоне очаговых симптомов свидетельствует о дислокационном синдроме. Гипертермия. Лицо гиперемировано, затем цианотично, зрачки сужены, с вялой реакцией на свет. Пульс становится редким, в дальнейшем брадикардия может сменяться тахикардией. Появляются одышка, аритмия дыхания, возможен отек легких. Смерть наступает в результате остановки дыхания; сердечная деятельность может продолжаться еще в течение 10-15 мин.

Течение

Различают молниеносное (смерть в течение 12-24 ч от начала заболевания), острое течение менинго-коккового менингита (до 1 мес). Редко имеет место затяжное течение (до 3 мес) и рецидивирующее течение. Последнее возникает у лиц, имеющих генетический дефект в системе терминальных аллелей комплемента. Острое и молниеносное течение наиболее характерно для детей и молодых людей.

Диагностика

Диагностика основана на клинических данных и результатах исследования ликвора (табл. 13.1).

Дифференциальную диагностику проводят с менингитами другой этиологии, менингизмом при общих инфекциях и субарахноидальным кровоизлиянием.

Прогноз

Прогноз во многих случаях благоприятный при условии своевременного лечения. В резидуальном периоде болезни отмечают астенический синдром, головную боль из-за ликвородинамических нарушений, у детей возможны задержка психического развития, легкие очаговые неврологические расстройства, нейросенсорная тугоухость, симптоматическая эпилепсия, гидроцефалия. Тяжелые последствия в виде деменции и амавроза стали редкостью.

Профилактика

Изолируют заболевшего, проветривают помещение, в котором он находился, в течение 30 мин, делают влажную уборку дезсредствами в помещении, тщательно моют посуду. Контактировавших с ним обследуют на носительство, устанавливают за ними медицинское наблюдение в течение 10 дней с ежедневной термометрией и одновременным осмотром носоглотки ЛОР-врачом.

Необходимые профилактические мероприятия включают специфическую профилактику менингококковой инфекции. Менингококковые поли-сахаридные группоспецифические вакцины (A+C, A+C+Y+W135) применяют в очагах менингококко-вой инфекции как в период эпидемического подъема, так и в межэпидемический период (экстренная профилактика), чтобы предотвратить заболевания. Порядок проведения профилактических прививок против менингококковой инфекции, определение групп населения и сроков проведения профилактических прививок определяют органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

Для экстренной профилактики менингококковой инфекции проводят химиопрофилактические мероприятия с использованием одного из антибактериальных препаратов, перечисленных в действующих санитарных правилах (2006):

• рифампицина перорально (взрослым - по 600 мг через каждые 12 ч в течение 2 дней; детям - по 10 мг/кг массы тела через каждые 12 ч в течение 2 дней);

• азитромицина перорально (взрослым - по 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней; детям - по 5 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 3 дней); амоксициллина перорально (взрослым - по 250 мг через каждые 8 ч в течение 3 дней; детям - детские суспензии в соответствии с инструкцией по применению);

• спирамицина перорально (взрослым - по 3 млн МЕ 2 приема по 1,5 млн МЕ в течение 12 ч); ципрофлоксацина перорально (взрослым - по 500 мг 1 раз); цефтриаксона внутримышечно (взрослым - по 250 мг 1 раз).

Контактным при гемофильном менингите проводят химиопрофилактику рифампицином.

13.1.2.2. ВТОРИЧНЫЕ ГНОЙНЫЕ МЕНИНГИТЫ Этиология

Основные возбудители у новорожденных и детей - стрептококки группы В или D, *Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Haemophilus influenzae,* у взрослых - пневмококки, стафилококки и др. Факторы риска включают иммунодефицитные состояния, ЧМТ, оперативные вмешательства на голове и шее. Частота вторичных гнойных менингитов составляет 3-6%.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет от 2 до 12 сут. Затем в течение 1-3 дней развивается острый назофа-рингит с высокой температурой тела (до 39-40,5 °C), ознобом, интенсивной головной болью, постепенно усиливающейся и сопровождающейся тошнотой и рвотой. Патогномоничные признаки менингита появляются через 12-24 ч. Выражены боль и ригидность мышц шеи. Появляются симптомы Кернига и Брудзинского, фотофобия и общая гиперестезия. Иногда отмечают страбизм, птоз, неравномерность зрачков, изменение психики. В части случаев больной возбудим, беспокоен, отказывается от еды и питья; сон нарушен. Иногда психические расстройства бывают более грубыми (спутанность сознания, галлюцинации и резкая гиперактивность) или развиваются сопор, кома.

Таблица 13.1. Дифференциальная диагностика острых менингитов

Нозологические формы / Основные признаки	*Гнойные менингиты*			
	менингококковый	*пневмококковый*	*гемофильный (Hib) менингит*	*стафилококковый*
1. Возраст	Чаще — дети первых 3 лет жизни; редко дети до 3 мес	Чаще дети первых 3 лет	В основном — дети первых 18 мес жизни, новорожденные болеют редко	Чаще — новорожденные и дети первых месяцев жизни
2. Преморбидный фон	Не изменен	Пневмония, гайморит, отит; недавно перенесенное острое респираторное заболевание	Ослабленные дети (рахит, гипотрофия, частые острые респираторные вирусные инфекции, отиты, пневмонии)	Гнойные поражения кожи, костей, внутренних органов; сепсис
3. Сезонность	Чаще зимне-летняя	Чаще осенне-зимняя	Чаще осенне-зимняя	Нет
4. Начало заболевания	Острейшее	У младших детей подострое, у старших — острое, бурное	Чаще — подострое	Подострое, реже — бурное
5. Высота, длительность температуры	Высокая 39–40 °C 3–7 дней	Высокая 39–40 °C 7–25 дней	Вначале высокая 38–39 °C, затем субфебрильная до 4–6 нед	Высокая 38–40 °C, реже — субфебрильная, волнообразная
6. Менингеальный синдром	Резко выраженный с первых часов болезни	Выраженный, иногда — неполный	Выраженный, иногда неполный	Умеренно выраженный
7. Характер ликвора: • прозрачность	Мутный, беловатый	Мутный, зеленоватый	Мутный, зеленоватый	Мутный, желтоватый
• цитоз ($\times 10^9$/л)	Нейтрофильный — 0,1–1,0	Нейтрофильный — 0,01–10,0	Нейтрофильный — 0,2–13,0	Нейтрофильный — 1,2–1,5
• белок (г/л)	0,6–4,0	0,9–8,0	0,3–1,5	0,6–8,0
8. Картина крови	Лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево; повышенная СОЭ	Лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево; повышенная СОЭ	Анемия, лейкоцитоз, нейтрофилез, повышенная СОЭ	Лейкоцитоз, нейтрофилез, повышенная СОЭ
9. Ведущий клинический синдром	Менингеальный, интоксикационный	Интоксикационный, энцефалитический	Менингеальный, интоксикационный	Септический
10. Симптомы поражения ЦНС	В первые дни нарушение сознания, судороги. Нарушение слуха, геми-синдром, атаксия	Картина менингоэнцефалита — с первых дней нарушение сознания, очаговые судороги, параличи, поражение черепных нервов. Гидроцефалия	Иногда поражение ЧН, парезы конечностей	Эпилептиформные приступы, поражение ЧН, парезы конечностей
11. Возможные соматические нарушения	Артриты, миокардит, при смешанных формах — геморрагическая сыпь	Пневмония, отит, синуситы	Трахеит, бронхит, ринит, пневмония, артриты, конъюктивит, буккальный целлюлит, остеомиелит	Гнойные очаги кожи, внутренних органов, сепсис
12. Течение	Острое, санация ликвора на 8–12-е сутки	У старших детей — острое, у младших — нередко затяжное, санация ликвора на 14–30-е сутки	Волнообразное, санация ликвора на 10–14-е, иногда на 30–60-е сутки	Затяжное, склонность к блокированию ликворных путей, абсцедированию

Окончание табл. 13.1

Нозологические формы / Ведущие признаки	Гнойные менингиты	Серозные менингиты		
	колибактериальный	*энтеровирусный*	*паротитный*	*туберкулезный*
1. Возраст	Новорожденные дети и дети первых месяцев жизни	Чаще — дошкольники и младшие школьники; дети до 1 года болеют редко	Чаще — дошкольники и младшие школьники; дети до года не болеют	Любой возраст
2. Преморбидный фон	Часто перинатальная патология; сепсис	Не изменен	Не изменен	Первичный туберкулезный очаг
3. Сезонность	Нет	Летне-осенняя	Зимне-весенняя	Чаще весенняя
4. Начало заболевания	Подострое	Острое	Острое	Постепенное, прогрессирующее
5. Высота, длительность температуры	Субфебрильная, реже высокая 15–40 дней	Средней высоты 37,5–38,5 °С, 2–5 дней	Средней высоты или высокая 37,5–39,5 °С, 3–7 дней	Фебрильная, субфебрильная
6. Менингеальный синдром	Слабо выраженный или отсутствует	Слабо выраженный, диссоциированный; в 15–20% — отсутствует	Умеренно выраженный, диссоциированный	На 2-й неделе умеренно выраженный, затем — неуклонно нарастающий
7. Характер ликвора: • прозрачность	Мутный зеленоватый	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный, ксантохромный, при стоянии выпадает нежная пленка
• цитоз ($\times 10^9$/л)	Нейтрофильный — 0,01–1,0	Вначале смешанный, затем лимфоцитарный — 0,02–1,0	Вначале смешанный, затем лимфоцитарный — 0,1–0,5, редко 2,0 и выше	Лимфоцитарный, смешанный — 0,2–0,7
• белок (г/л)	0,5–20,0	0,066–0,33	0,33–1,0	1,0–9,0
8. Картина крови	Высокий лейкоцитоз (20–40×10^9), нейтрофилез, высокая СОЭ	Норма, иногда небольшой лейкоцитоз или лейкопения, умеренно-повышенная СОЭ	Норма, иногда небольшой лейкоцитоз или лейкопения, умеренно-повышенная СОЭ	Умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз, умеренно повышенная СОЭ
9. Ведущий клинический синдром	Интоксикационный, гидроцефальный	Гипертензионный	Гипертензионный	Интоксикационный
10. Симптомы поражения ЦНС	Судороги, страбизм, гемипарезы, гидроцефалия	Иногда преходящая анизорефлексия, легкое поражение ЧН	Иногда поражение лицевого и слухового нервов, атаксия, гиперкинезы	Со 2-й недели конвергирующий страбизм, судороги, параличи и парезы, сопор
11. Возможные соматические нарушения	Энтерит, энтероколит, сепсис	Герпетическая ангина, миалгия, экзантема, диарея	Паротит, панкреатит, орхит	Туберкулез внутренних органов, кожи, лимфатических узлов
12. Течение	Затяжное, волнообразное, санация ликвора на 20–60-е сутки	Острое, санация ликвора на 7–14-е сутки	Острое, санация ликвора на 15–21-е сутки	Острое; при лечении — подострое, рецидивирующее

При септицемии и вовлечении в процесс не только оболочек мозга, но и вещества ЦНС, ее корешков появляются расстройства функций ЧН, гидроцефалия, парезы конечностей, афазии, зрительная агнозия и др. Такие симптомы могут развиться в любой стадии заболевания, даже после видимого выздоровления.

Лечение

Лечение при гнойных менингитах должно быть своевременным и адресным. Больного госпитализируют. Назначают специфическую и симптоматическую терапию. Уход за больным такой же, как и при других острых инфекциях. Антибиотики начинают немедленно после люмбальной пункции и забора материала для бактериологического исследования и определения чувствительности микрофлоры, а также после налаживания инфузионной терапии и выведения больного из септического шока, если таковой имеется. Используемые для эмпирической терапии антибиотики зависят от возраста больного и возбудителя (табл. 13.2). После идентификации возбудителя используют антибиотики первого или второго ряда (табл. 13.3), в дозах, представленных в табл. 13.4.

Таблица 13.2. Антибиотики, используемые при эмпирической терапии больных менингитом в зависимости от возраста и возбудителя (Saez-Liorens X., McCracken G., 1999)

Группа больных	**Микроорганизмы**	**Эмпирические антибиотики**
Новорожденные:		
вертикальный путь заражения	*S. agalactiae, E. coli, K. pneumoniae, K. enterococci, I. monocytocgenes*	Ампициллин + цефотаксим

нозокомиальная инфекция	Стафилококки*, грамотрицательные бактерии, *P. aeruginosa*	Ванкомицин + цефтазидим
Иммуносупрессивные состояния	*L. monocytogenes*, грамотрицательные бактерии, *P. aeruginosa*	Ампициллин + цефтазидим
Нейрохирургические операции, шунты	Стафилококки, грамотрицательные бактерии	Ванкомицин + цефтазидим
При распространенности пенициллино-резистентного *S. pneumoniae*	Полирезистентный пневмококк	Цефотаксим или цефтриаксон + ванкомицин

* Метициллинчувствительный или метициллинрезистентный *S. aureus* или *S. epidermidis* - с добавлением аминогликозида.

Таблица 13.3. Антибиотикотерапия после определения возбудителя менингита

Возбудитель	Средства первого ряда	Средства второго ряда
Грамположительные бактерии		
St. pneumoniae:		
• пенициллиночувствительный (МПК* <0,1 мкг/мл)	Бензилпенициллин	Цефотаксим или цефтриаксон
• пенициллинопромежуточный (МПК=0,1-1,0 мкг/мл)	Цефотаксим или цефтриаксон	Цефепим или меропенем, рифампицин
• пенициллинорезистентный (МПК >1 мкг/мл)	Цефотаксим или цефтриаксон	Цефепим или меропенем, рифампицин
• цефалоспоринорезистентный (МПК >0,5 мкг/мл)	Цефотаксим или цефтриаксон + ванкомицин	Рифампицин, меропенем
Listeria monocytogenes	Ампициллин + гентамицин	Ванкомицин + гентамицин
S. agalactiae	Бензилпенициллин + гентамицин	Ампициллин + гентамицин
Грамотрицательные бактерии		
N. meningitidis:		
• пенициллиночувствительный (МПК <0,1 мкг/мл)	Бензилпенициллин	Цефотаксим или цефтриаксон
• пенициллинопромежуточный (МПК=0,1-1,0 мкг/мл)	Бензилпенициллин	Цефотаксим, цефтриаксон или ванкомицин
β-Лактамазоположительный	Ванкомицин	
H. influenzae:		
• ампициллинчувствительная	Ампициллин	Цефотаксим, цефтриаксон, хлорамфеникол
• ампициллинорезистентная	Цефотаксим, цефтриаксон	Хлорамфеникол
Enterobacteriaceae	Цефотаксим или цефтриаксон	Цефепим, меропенем
P. aeruginosa	Цефтазидим + аминогликозид	Цефепим, меропенем
Salmonella spp.	Хлорамфеникол, гентамицин	Ампициллин
C. albicans	Флуконазол	Флуконазол + амфотерицин В

* МПК - минимальная подавляющая концентрация.

Таблица 13.4. Эмпирическая терапия гнойных менингитов в зависимости от возраста пациента и неблагоприятного преморбидного фона

Возраст	Основные возбудители	Антибиотики	Примечания
0-1 мес	*S. agalatiae, E. coli, L. monocytogenes*,грамотрицательные бактерии	Ампициллин + аминогликозид (гентамицин) или цефотаксим	
От 1 до 3 мес	*L. monocytogenes*, грам-положительные бактерии *S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*	Цефотаксим + ампициллин	При подозрении на пневмококковую этиологию + ванкомицин Может быть цефтриаксон вместо цефотаксима

			при отсутствии желтухи, гипербилирубинемии, печеночной недостаточности, гипоальбуминемии
3 мес - 18 лет	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*	ЦС III поколения цефотаксим или цефтриаксон	При подозрении на пневмококковую этиологию при наличии в регионе штаммов, резистентных к цефалоспоринам, + ванкомицин или рифампицин
Перелом основания черепа	*S. pneumoniae, H. influenzae, β-гемолитические стрептококки*	ЦС III поколения цефтриаксон или цефотаксим) + ван-комицин	
Проникающая травма головы; нейрохирургические вмешательства	*S. aureus, coagulase-negative staphylococci,* аэробные гра-мотрицательные бактерии (включая *P. aeruginosa)*	Ванкомицин + цефепим или цеф-тазидим или меро-пенем	
ЦСЖ-шунт	*S. aureus, coagulase-negative staphylococci,* аэробные грамотрицательные бактерии (включая *P. aeruginosa), P. acnes*	Ванкомицин + цефепим или цеф-тазидим или меро-пенем	При инфекции ЦНС, связанной с церебральным шунтом, он должен быть по возможности удален и повторно установлен только после санации ЦСЖ
В дебюте заболевания схожая симптоматика (нарушение сознания, лихорадка, судороги, менингеальные симптомы) и данные ЦСЖ (смешанный плеоцитоз) не позволяют исключить вирусный энцефалит. Во всех сомнительных случаях, до результатов окончательного этиологического обследования одновременно с антибактериальной терапией должен назначаться ацикловир внутривенно в разовой дозе 15-20 мг/кг у детей до 3 мес; 10-20 мг/кг у детей от 3 мес до 12 лет (каждые 8 ч) и 10 мг/кг у детей старше 12 лет и подростков			

Таблица 13.5. Антибактериальная терапия при установленном возбудителе

Возбудитель	**Препараты 1-го ряда**	**Альтернативная терапия**	**Примечания**
N. meningitidis	Цефотаксим, цефтриаксон, пенициллин, ампициллин	Меропенем, хлорамфеникол	При развитии септического шока, полиорганной недостаточности, предпочтение отдается цефалоспоринам, учитывая высокую частоту вторичных бактериальных осложнений.
S. pneumoniae	Цефотаксим при MIC <0,5 мг/л - 200 мг/кг/сут; при MIC >0,5 мг/л - 300 мг/кг/ сут *или* цефтриаксон	Цефепим, меропенем, хло-рамфеникол	При циркуляции в регионе штаммов, устойчивых к пенициллину: ЦС III поколения + ванкомицин либо рифампицин
Haemophilus influenzae b muna	Ампициллин, цефотаксим, цефтриаксон, хлорамфеникол	Цефепим или хлорамфеникол или меропенем	
Streptococci с/г В	Цефотаксим		
Str. agalactie	Ампициллин или бензилпеницил-лин + аминогликозиды	ЦС III поколения	
E. coli и др. энтеробак-терии	Цефотаксим или цефтриаксон	Меропенем или ампициллин	В зависимости от результатов тестов чувствительности к антибиотикам
Pseudomonas aeruginoza	Цефепим или цефтазидим	Меропенем	При необходимости добавляют аминогликозиды

Окончание табл. 13.5

Возбудитель	**Препараты 1-го ряда**	**Альтернативная терапия**	**Примечания**
Listeria monocytogene	Амоксициллин или ампициллин + гентамицин первые 7 дней	Меропенем	
S. aureus	Оксациллин - метициллинчув-ствительные штаммы	Ванкомицин	

		метициллин резистентные штаммы	
S. epidermidis	Ванкомицин		При необходимости может быть добавлен рифампицин
Enterococcus spesies	Ампициллин + гентамицин	Ванкомицин + гентамицин	

Таблица 13.6. Дозы и кратность введения антибиотиков при терапии гнойных менингитов в зависимости от возраста

Возраст	**Препарат**	**Разовая доза, мг/кг**	**Кратность введения**
0-1 мес (0-4 нед)	Ампициллин	50-100	<7-й день жизни - 2 раза/сут (ч/з 12 ч). 7-28-й день жизни - 3 (ч/з 8 ч)
	Гентамицин	2,5	2 - через 12 ч
	Цефотаксим	50	<7-й день жизни - 2 раза/сут. 7-28-й день жизни - 3 раза/сут. >28-й день жизни - 4 раза/сут
	Бензилпенициллин	75	<7-й день жизни - 2 раза/сут. 7-28-й день жизни - 3 раза/сут. >28-й день жизни - 6 раз/сут (ч/з 4 ч)
	Меропенем	40	<7-й день жизни - 2 раза/сут (ч/з 12 ч). >7-й день жизни - 3 (ч/з 8 ч)
	Рифампицин	5	2 (ч/з 12 час), внутрь
1-2 мес	Ампициллин	50-100	4 раза/сут
	Цефотаксим	50	4 раза/сут
	Цефтриаксон*	40-50	2 раза/сут. Альтернативная схема: 80 мг/кг трижды с 12-часовым интервалом, затем 1 раз/сут
	Гентамицин	2,5	3 раза/сут
	Бензилпенициллин	75	6 раз/сут
	Меропенем***	40	3 раза/сут
	Рифампицин	10	2 - через 12 ч (внутрь)
>2 мес	Цефотаксим	50 (макс. 12 г/сут)	4 раза/сут
	Цефтриаксон	40-50 (макс. 4 г/сут)	2 раза/сут. Альтернативная схема: 80 мг/кг трижды с 12-часовым интервалом, затем 1 р/сут
	Ванкомицин**	15 (макс. 2 г/сут)	4 раза/сут
	Бензилпенициллин	75	6 раз/сут
	Меропенем***	40 (макс. 6 г/сут)	3 раза/сут
	Хлорамфеникол****	25 (макс. 2 г/сут)	4 раза/сут (при отсутствии лейко- и нейтропении)
	Рифампицин	10	2 раза/сут
Взрослые	Цефотаксим	50 (макс. 12 г/сут)	4 раза/сут
	Цефтриаксон	40-50 (макс. 4 г/сут)	2 раза/сут. Альтернативная схема: 80 мг/кг трижды с 12-часовым интервалом, затем 1 раз/сут

Окончание табл. 13.6

Возраст	Препарат	Разовая доза, мг/кг	Кратность введения
	Ванкомицин	15 (макс. 2 г/сут)	4 раза/сут
	Бензилпенициллин	2,4 г	6 раз/сут
	Меропенем	2 г (макс. 6 г/сут)	3 раза/сут
	Хлорамфеникол	1 г (макс. 4 г/сут)	4 раза/сут (при отсутствии лейко- и нейтропении)
	Рифампицин	600 мг	2 раза/сут

* Цефтриаксон не должен применятся у детей младше 28 дней жизни. Недопустимо введение цефтриаксона одновременно с растворами, содержащими кальций (даже при введении препаратов через различные сосудистые доступы) в связи с высоким риском образования преципитатов при связывании цефтриаксона с кальцием.

** Необходимо учитывать, что назначение ванкомицина одновременно с дексаметазоном приводит к снижению пенетрации антибиотика через ГЭБ и снижению его концентрации в субарахноидальном пространстве.

*** Меропенем назначается в случаях, когда противопоказано назначение бензилпенициллина и цефалоспоринов, при достоверных указаниях на анафилактические реакции на пенициллин в анамнезе.

**** Хлорамфеникол - ограничение применения из-за рисков развития необратимых апластических процессов со стороны органов кроветворения. При БГМ применяется только при документированной анафилактической реакции на β-лактамные антибиотики, препарат выбора при абсцессе, эмпиеме ЦНС. Не должен применяться при острых респираторных вирусных инфекциях (усиление рисков гематотоксичности).

При длительном отсутствии санации ЦСЖ для достижения терапевтической концентрации антибиотика в ликворопроводящих пространствах в ряде случаев требуется интратекальное введение антибактериальных препаратов, особенно в случае вторичных менингитов, при наличии ликворных дренажей. В терапии БГМ у детей применяется введение гентамицина (5 мг - 1 раз в сутки) и ванкомицина (5 мг - 1 раз в сутки). При лечении взрослых пациентов пользуются более широким спектром антибиотиков (табл. 13.7).

Таблица 13.7. Антибиотики, вводимые интратекально при гнойных менингитах для достижения терапевтических концентраций в цереброспинальной жидкости

Антибиотик	Доза, кратность	Возможные осложнения
Гентамицин	5 мг, 1 раз/сут	Снижение слуха, судороги, эозинофильный плеоцитоз
Тобрамицин	5 мг, 1 раз/сут	
Амикацин	30 мг, 1 раз/сут	
Стрептомицин	До 1 мг/кг ежедневно или через день	Снижение слуха, судороги, радикулит, поперечный миелит, параплегия
Ванкомицин	5-20 мг 1 раз/сут	Снижение слуха

Даптомицин	5-10 мг 1 раз в 72 ч	Лихорадка
Амфотерицин В	0,1-0,5 мг 1 раз/сут	Тремор, паркинсонизм, лихорадка

Примечание. Средняя продолжительность антибактериальной терапии составляет: при менингококковых и гемофильных менингитах - 7 дней, пневмококковых - 10-14 дней, менингитах, вызванных *S. agalactiae* - 14-21 дней, аэробными грамотрицательными бактериями - 21 день или 2 нед после получения первой стерильной пробы ЦСЖ; при листериозных >21 день.

Стартовой терапией гнойного менингита неустановленной этиологии служит внутримышечное введение антибиотиков группы аминогликозидов (кана-мицин, гентамицин) в дозе от 2 до 4 мг/кг в сут или ампициллина в сочетании с канамицином. Показано применение бензилпенициллина вместе с антибиотиками - синергистами бактерицидного действия (гентамицин и канамицин).
Для уменьшения ВЧД проводят дегидратационную терапию. Приподнимают головной конец кровати под углом 30°, голове больного придают срединное положение - этим достигают снижения ВЧД на 5-10 мм рт.ст. Снижения ВЧД в первые дни болезни можно достичь ограничением объема вводимой жидкости до 75% физиологической потребности, пока не будет исключен синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (может возникать в течение 48-72 ч от начала заболевания). Ограничения постепенно отменяют по мере улучшения состояния и снижения ВЧД. Предпочтение отдают изотоническому раствору натрия хлорида, на нем также вводят все лекарственные препараты. Можно применить форсированный диурез дегидратационного типа. Стартовым раствором служит маннитол (20% раствор) из расчета 0,25-0,5 г/кг, вводят его внутривенно в течение 10-30 мин, после его введения рекомендуется ввести фуросемид в дозе 1-2 мг/кг массы тела. Существуют разные схемы дегидратации при подъеме ВЧД.

Стартовая патогенетическая терапия при любых бактериальных гнойных менингитах, осложненных отеком головного мозга и синдрома внутричерепной гипертензии, включает введение дексаметазона 0,5-1 мг/кг. При II и III стадиях внутричерепной гипертензии глюкокортикоиды вводят в первоначальной дозе до 1-2 мг/кг массы тела, а со 2-го дня - по 0,5-0,6 мг/кг в сут на 4 приема в течение 2 сут в зависимости от скорости, с которой регрессирует отек мозга и внутричерепная гипертензия.

При выборе антибиотика, применяемого для лечения гнойного менингита, учитывают степень проникновения препарата через ГЭБ. Парентеральное введение антибиотиков при необходимости сочетают с эндолимфатическим и интратекальным их введением.

Если больной беспокоен или страдает бессонницей, следует назначить транквилизаторы. При ГБ применяют анальгетики. Диазепам используют для предупреждения судорог.

Важно следить за адекватным водным балансом, функциями кишечника и мочевого пузыря, предотвращать образование пролежней. Гипонатриемия может предрасполагать как к судорогам, так и к ослабленной реакции на лечение.

При гиповолемии необходимо капельное внутривенное введение изотонических растворов [натрия хлорида, натрия хлорида раствор сложный (калия хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид)]. Для коррекции кислотно-основного состояния в целях борьбы с ацидозом внутривенно вводят 4-5% раствор натрия гидрокарбоната (до 800 мл). В целях дезинтоксикации внутривенно капельно вводят плазмоза-мещающие растворы, которые связывают токсины, циркулирующие в крови.

Для купирования судорог и психомоторного возбуждения применяют внутривенное введение диа-зепама (4-6 мл 0,5% раствора), внутримышечное введение литических смесей (2 мл 2,5% раствора хлорпромазина, 1 мл 1% раствора тримеперидина, 1 мл 1% раствора дифенгидрамина) до 3-4 раз в сут, вальпроевую кислоту внутривенно по 20-60 мг/кг в сут.

При септическом шоке с явлениями острой над-почечниковой недостаточности также проводят внутривенное вливание жидкостей. В первую порцию жидкости (500-1000 мл) добавляют 125-500 мг гидрокортизона или 30-50 мг преднизолона, а также 500-1000 мг аскорбиновой кислоты.

После того как минует острая фаза менингита, показаны поливитамины, ноотропные, нейропротек-тивные препараты, включая пирацетам, пантогам, полипептиды коры головного мозга скота, холина альфосцерат и др. Такое лечение назначают и при астеническом синдроме.

Прогноз

Летальность от менингитов в последние десятилетия значительно снизилась, она варьирует от 7 до 21% в зависимости от этиологии. Многие больные остаются нетрудоспособными, поскольку диагностика и лечение запаздывают. Нарушение слуха наблюдается в зависимости от этиологии гнойных менингитов у 5-35% переболевших. Летальный исход чаще наступает при пневмококковой инфекции, поэтому необходимы своевременная диагностика со срочной люмбальной пункцией и интенсивная терапия. В определении прогноза важны следующие факторы: этиология, возраст, сроки госпитализации, тяжесть заболевания, время года, наличие предрасполагающих и сопутствующих заболеваний.

13.1.3. Серозные менингиты

Серозные менингиты характеризуются серозными воспалительными изменениями в мозговых оболочках. По этиологии различают вирусные, бактериальные (туберкулезный, сифилитический, боррелиоз-ный, иерсиниозный и др.) и грибковые менингиты.

13.1.3.1. ВИРУСНЫЕ МЕНИНГИТЫ

Острый серозный менингит вызывают различные вирусы. Наиболее часто (70-80% всех случаев) возбудителями серозных менингитов становятся энте-ровирусы человека: Коксаки А (типы 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10), Коксаки В (типы 1-6), ЕСНО (все серотипы за исключением 12, 24, 26, 29, 33, 34), энтеровирусы 70 и 71 серотипа. Известны также острый лимфоцитарный хориоменингит, гриппозные, парагриппозные, аденовирусные, герпес-вирусные менингиты, вызванные вирусом клещевого энцефалита и др. В клинической картине заболевания в большей или меньшей степени выражены менингеальные симптомы и лихорадка, что нередко сочетается с генерализованным поражением других органов. При вирусных менингитах возможно двухфазное течение заболевания. В неврологическом статусе наряду с менингеальными явлениями возможны признаки поражения центральной и ПНС. В ликворе обнаруживают лимфоциты, часто этому предшествует смешанный плеоцитоз с преобладанием нейтрофилов. При серозных менингитах вирусной этиологии в ликворе часто определяют повышенное содержание белка. Возбудитель серозного менингита выявляют при вирусологическом и серологическом исследовании [полимеразная цепная реакция (ПЦР), иммуноферментный анализ].

13.1.3.2. ОСТРЫЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ХОРИОМЕНИНГИТ Этиология

Возбудитель - фильтрующийся вирус, выделенный Армстронгом и Лилли в 1934 г. Основной резервуар вируса - серые домовые мыши, выделяющие возбудитель с носовой слизью, мочой и калом. Заражение человека происходит вследствие употребления пищевых продуктов, инфицированных мышами, а также воздушно-капельным путем при вдыхании пыли. Заболевание чаще бывает спорадическим, но возможны и эпидемические вспышки.

Клиническая картина

Инкубационный период варьирует от 6 до 13 дней. Возможен продромальный период (разбитость, слабость, катаральное воспаление верхних дыхательных путей), после которого температура тела внезапно повышается до 39-40 °С и в течение нескольких часов развивается выраженный оболочечный синдром с сильной головной болью, повторной рвотой и (нередко) помрачением сознания. Характерна висцеральная или гриппоподобная фаза инфекции, предшествующая развитию менингита. Температурная кривая двухволновая, начало второй волны совпадает с появлением менингеальных симптомов.

Иногда обнаруживают застойные изменения на глазном дне. В первые дни болезни возможны преходящие парезы глазных и мимических мышц. Ликвор прозрачный, давление значительно повышено, плеоцитоз - в пределах нескольких сотен клеток в 1 мкл, обычно смешанный (преобладают лимфоциты), в дальнейшем лимфоцитарный. Содержание белка, глюкозы и хлоридов в ликворе в пределах нормы.

Диагностика

Этиологическую диагностику осуществляют путем выделения вируса, а также с помощью реакции нейтрализации и реакции связывания комплемента. Дифференциальную диагностику проводят с туберкулезным менингитом, а также с другими острыми менингитами, вызванными вирусами гриппа, паротита, клещевого энцефалита, полиомиелита, Коксаки, ЕСНО, герпеса (табл. 13.8).

Также следует дифференцировать с рецидивирующими серозными менингитами, связанными с генетическими дефектами, такими как криопи-рин-ассоциированные периодические синдромы и Молларе менингит. *Криопирин-ассоциированные периодические синдромы* представляют собой различные клинические варианты течения заболевания со степенью выраженности клинической картины от легкой до тяжелой (FCAS, MWS, NOMID/CINCA). Они обусловлены мутациями гена*NLRP3,* кодирующего криопирин. Мутации в гене криопирина у человека приводят к чрезмерной и более быстрой выработке ИЛ-1β. Ключевая роль криопирина в массивной секреции активной формы ИЛ-1β навела на мысль о применении терапии, направленной против этого цитокина. С рождения отмечается синдром, характеризующийся постоянной кожной сыпью, лихорадкой, лимфаденопатией, тяжелыми нарушениями со стороны ЦНС (умственная отсталость, нейросенсорная тугоухость и хронический асептический менингит), хронической артропатией, характерными чертами лица и дисморфическими признаками.
Молларе менингит (описан P. Mollaret) - рецидивирующий доброкачественный асептический менингит неясной этиологии. Во время обострения у больного в течение нескольких часов развиваются лихорадка, интенсивная ГБ, тошнота, боли в мышцах, ригидность шейных мышц и другие проявления менингеального синдрома. В ЦСЖ выявляется увеличение числа клеток до нескольких тысяч в 1 мкл: в первые сутки преобладают нейтрофилы и крупные так называемые эндотелиально-лейкоцитарные клетки, в последующем - лимфоциты. Спустя 1-3 дня симптомы, а с ними и изменения в ЦСЖ исчезают столь же внезапно, как и появились. Обострения повторяются на протяжении нескольких лет с различной периодичностью. В некоторых случаях заболевание может быть связано с вирусом герпеса 2-го типа. Лечение симптоматическое.

Лечение

Специфическая терапия вирусных серозных менингитов направлена непосредственно на вирион, находящийся в стадии активного размножения и лишенный защитной оболочки.

Принципы терапии серозных менингитов, направленные на предупреждение или ограничение формирования необратимых церебральных расстройств, следующие:

охранительный режим, применение этио-тропных препаратов, уменьшение ВЧД, улучшение кровоснабжения мозга, нормализация метаболизма мозга.

Больные менингитом должны находиться на постельном режиме до окончательного выздоровления (до полной нормализации ликвора), несмотря на нормальную температуру тела и исчезновение патологических симптомов. В качестве средств этиотропной терапии применяют рекомбинантные интерфероны альфа-2β в сочетании с ретинолом и аскорбиновой кислотой (интерферон альфа-2Ь суппозитории) по 500 000 МЕ - 1 млн МЕ 2 раза в сутки до 14 дней, тилорон (препарат, оказывающий прямое противовирусное действие на ДНК и РНК-вирусы, по 0,06-0,125 г 1 раз в день 5 дней, затем через день до 14 дней) и другие индукторы интерферона (меглюмина акридонацетат). В тяжелых случаях, при угрозе витальным функциям, назначают Ig внутривенно.

Ведущие признаки	Серозные менингиты							
	вирусные				бактериальные			
	энтеровирусный	менингит при КЭ	ЛХМ	паротитный	боррелиозный	иерсиниозный	туберкулезный	лептоспирозный
Возможные соматические нарушения	Герпетическая ангина, миалгия, экзантема	Экзантема, назофарингит, спонтанные мышечные боли в позвоночнике	Экзантема, орхит, фарингит	Паротит, панкреатит, орхит	Кольцевидная или сплошная эритема в 70% случаев, может распространятся на разные участки кожи	Боли в животе и суставах, фаринго-тонзиллит, полиаденопатия, гепатомегалия, возможна полиморфная сыпь	Туберкулез внутренних органов, кожи	Экзантемы, желтуха, нефрит, пневмония, миокардиопатия, геморрагический синдром, боли в икрах, спине, гепатоспленомегалия
Ликвор:								
• прозрачность	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный	Ксантохромный
• цитоз (в 1 мкл)	Вначале смешанный, затем лимфоцитарный 30–800;	Бесцветный, нейтрофильно-лимфоцитарный 30–500	Лимфоцитарный (до 95%) 100–1500	Вначале смешанный, затем лимфоцитарный, 100–1500	Лимфоцитарный 100–300	Смешанный, до 300–500	Ксантохромный, при стоянии выпадает нежная пленка; лимфоцитарный, смешанный 50–600	Лимфоцитарный, реже смешанный; 50–4000
• белок в г/л	Белок — 0,066–0,33 г/л; сахар и хлориды — норма	Белок — 0,7 г/л; сахар и хлориды — норма	Белок — 0,3–0,8 г/л; сахар и хлориды — норма	Белок — 0,33–1,0 г/л; сахар и хлориды — норма		Белок — до 0,6 г/л	Белок — 1–10,0 г/л; снижение резкое глюкозы, умеренное — хлоридов	Белок — 0,6–0,9 г/л; сахар и хлориды — норма
• санация	Санация через 2–3 нед	Санация через 3–4 нед	Санация на 3–5-й неделе	Санация через 3 нед	Санация через 3 нед	Санация через 1–2 нед	Санация через 3–4 мес	
Течение	Острое	Острое	Чаще затяжное, изредка сверхострое	Острое	Острое	Острое	Затяжное, рецидивирующее	Острое

Таблица 13.9. Дифференциально-диагностические критерии серозных менингитов у детей

Основные признаки	Серозные менингиты			
	энтеровирусный	**паротитный**	**лимфоцитарный хориоменингит**	**туберкулезный**
Возраст	Чаще дошкольники и младшие школьники, дети до 1 года болеют редко	Чаще дошкольники и школьники, дети до 1 года обычно не болеют	Преимущественно школьники и взрослые	Любой возраст
Эпидемиология: сезонность, путь передачи	Летне-осенняя, высокая кон-тагиозность, воздушно-капельный и фекально-оральный	Зимне-весенняя, воздушно-капельный	Чаще весенняя, трансмиссивный, капельный, алиментарный	Чаще весенняя, воздушно-капельный

Начало болезни	Острое	Острое	Острое	Постепенное, прогрессирующее
Лихорадка	Чаще до 38,5 °С, длительность до 2-5 дней, в 15-20% случаев - двухволновая	37,5-38,5 °С, 4-6 дней	До 39 °С, 6-14 дней с последующим субфебрилитетом, иногда волнообразная	Фебрильная, субфе-брильная >2 нед
Преобладающий синдром	Гипертензионный	Гипертензионный	Резко выраженный гипертензионный и менингеальный	Интоксикационный
ГБ	Резкая, непродолжительная	Сильная, 3-4 дня	Сильная, сначала постоянная, затем приступообразная	Умеренная постоянная
Менингеальные симптомы	Слабовыраженные, диссоциированные, кратковременные, в 15-20% случаев отсутствуют	Умеренные или средневыражен-ные, 1,0-1,5 нед	Резко выражены, 1-2 нед	На 2-й нед умеренно выраженные, затем нарастающие
Симптомы поражения ЦНС	В трети или половине случаев преходящая анизорефлексия, легкое поражение ЧН	Иногда поражение лицевого и слухового нервов, атаксия, гиперкинезы	Преходящая анизореф-лексия, пирамидные знаки, нарушение координации	Со 2-й нед конвергирующий страбизм, судороги, параличи, парезы, сопор
Возможные соматические нарушения	Герпетическая ангина, миал-гия, экзантема	Паротит, панкреатит, орхит	Экзантема, орхит, фарингит	Туберкулез внутренних органов, кожи, лимфатических узлов
Ликвор:				
• прозрачность	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный, ксанто-хромный, при стоянии выпадает нежная пленка
• цитоз, в 1 мкл	Сначала смешанный, затем лимфоцитарный, 30-800	Сначала смешанный, затем лимфоцитарный, 100-1500	Лимфоцитарный (до 95%) 100-1500	Лимфоцитарный, смешанный, 50-600
• содержание белка (г/л), глюкозы, хлоридов	0,066-0,33; глюкоза и хлориды - норма	0,33-1,0; глюкоза и хлориды - норма	0,3-0,8; глюкоза и хлориды - норма	1,0-10,0; резкое снижение содержания глюкозы, умеренное - хлоридов
• срок санации	Через 2-3 нед	Через 3 нед	Через 3-5 нед	
Картина крови	Норма, иногда небольшой лейкоцитоз или лейкопения, умеренно повышенная СОЭ, к началу 2-й недели - эози-нофилия	Норма, иногда небольшой лейкоцитоз или лейкопения, умеренно повышенная СОЭ	Нормоцитоз или лейкопения, значительный лимфоцитоз и умеренно повышенная СОЭ	Умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз, умеренно повышенная СОЭ
Течение	Острое	Острое	Чаще затяжное, изредка сверхострое	Острое, при лечении - затяжное, рецидивирующее

При наличии очаговых симптомов среди нейроме-таболических средств предпочтение следует отдавать центральному холиномиметику холина альфосцерату (назначают в дозе 1 мл/5 кг массы тела внутривенно капельно, 5-7 вливаний, затем внутрь в дозе 50 мг/кг в сут до 1 мес).

После острого периода серозных менингитов или при наличии резидуальных проявлений проводят курс лечения полипептидами коры головного мозга скота в дозе 10 мг/сут внутримышечно, 10-20 инъекций 2 раза в год, и др.

Профилактика

Противоэпидемические мероприятия проводят в соответствии с особенностями этиологии и эпидемиологии менингита. При возникновении острого лимфоцитарного хориоменингита основное внимание уделяют борьбе с грызунами в жилых и служебных помещениях, при менингитах другой этиологии - повышению неспецифической резистентности организма, а также специфической профилактике.

13.1.3.3. ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ МЕНИНГИТ

Туберкулезный менингит чаще встречают у детей и подростков, а не у взрослых. Он, как правило, бывает вторичным, развивается как осложнение туберкулеза другого органа (легких, бронхиальных или мезен-териальных лимфатических узлов) с последующей гематогенной диссеминацией и поражением мозговых оболочек.

Клиническая картина

Начало заболевания подострое, часто присутствует продромальный период с повышенной утомляемостью, слабостью, головной болью, анорексией, потливостью, инверсией сна, изменением характера, особенно у детей - в виде чрезмерной обидчивости, плаксивости, снижения психической активности, сонливости. Температура тела субфебрильная. На фоне ГБ нередко возникает рвота. Продромальный период продолжается 2-3 нед. Затем постепенно появляются слабовыраженные оболочечные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига и др.). Иногда больные предъявляют жалобы на нечеткость зрения или его ослабление. Рано появляются признаки поражения III и VI пар ЧН (незначительное двоение, небольшой птоз верхних век, косоглазие). В поздние сроки, если заболевание не распознано и не начато специфическое лечение, могут присоединяться парезы конечностей, афазия и другие симптомы очагового поражения головного мозга.

Наиболее типично подострое течение заболевания. При этом переход от продромальных явлений к периоду появления оболочечных симптомов происходит постепенно, в среднем в течение 4-6 нед. Острое начало встречают реже (обычно у детей раннего возраста и подростков). Хроническое течение возможно у больных, ранее лечившихся специфическими препаратами по поводу туберкулеза внутренних органов.

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании эпидемиологического анамнеза (контакт с больными туберкулезом), данных о наличии туберкулеза внутренних органов и развитии неврологических симптомов. Реакция Манту малоинформативна. Решающим бывает исследование ликвора. Давление ликвора повышено. Жидкость прозрачная или слегка опа-лесцирующая. Выявляют лимфоцитарный плеоцитоз до 600-800x10^6/л, содержание белка повышено до 2-5 г/л (табл. 13.10).

Нередко в начале болезни в ликворе выявляют смешанный нейтрофильный и лимфоцитарный пле-оцитоз. Характерно снижение содержания глюкозы до 0,15-0,3 г/л и хлоридов до 5 г/л. При сохранении

Таблица 13.10. Показатели ликвора в норме и при менингитах различной этиологии

Показатель	Норма	Туберкулезный менингит	Вирусные менингиты	Бактериальные менингиты
Давление	100150 мм вод.ст., 60 капель в мин	Повышено	Повышено	Повышено
Прозрачность	Прозрачная	Прозрачная или слегка опа-лесцирующая	Прозрачная	Мутная
Цитоз, кл/мкл	1-3 (до 10)	До 100-600	400-1000 и более	Сотни, тысячи
Клеточный состав	Лимфоциты, моноциты	Лимфоциты (60-80%), нейтро-филы, санация через 4-7 мес	Лимфоциты (70-98%), санация через 16-28 дней	Нейтрофилы (70-95%), санация через 10-30 дней
Содержание глюкозы	2,2-3,9 ммоль/л	Резко понижено	Норма	Понижено
Содержание хлоридов	122135 ммоль/л	Понижено	Норма	Понижено
Содержание белка	До 0,2-0,5 г/л	Повышено в 3-7 раз и более	Норма или незначительно повышено	Повышено в 2-3 раза
Реакция Панди	0	+++	0/+	+++
Фибриновая пленка	Нет	Часто	Редко	Редко
Микобактерии	Нет	«+» в 50% случаев	Нет	Нет

в пробирке извлеченного ликвора в течение 12-24 ч в нем формируется нежная фибриновая паутинообразная сеточка (пленка), которая начинается от уровня жидкости и напоминает опрокинутую елку. В этой пленке при бактериоскопии часто обнаруживают микобактерии туберкулеза. В крови определяют увеличение СОЭ и лейкоцитоз, эозинопению.

Дифференциальной диагностике способствуют посев и детальное цитологическое исследование лик-вора. Если туберкулезный менингит заподозрен клинически, а лабораторные данные не подтверждают этого, по жизненным показаниям назначают противотуберкулезную терапию*exjuvantibus.*

Лечение

Используют различные сочетания противотуберкулезных средств. В течение первых 2 мес и до выявления чувствительности к антибиотикам назначают 4 препарата (первый этап лечения): изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол или стрептомицин. Схему корригируют после определения чувствительности к препаратам. Через 2-3 мес лечения (второй этап лечения) часто переходят на 2 препарата (как правило, изо-ниазид и рифампицин). Минимальная продолжительность лечения обычно составляет 6-12 мес. Используют несколько вариантов сочетания препаратов.

• Изониазид по 5-10 мг/кг, стрептомицин по 0,75-1 г/сут в первые 2 мес. При постоянном контроле за токсическим действием на VIII пару ЧН - этамбутол по 15-30

мг/кг в сут. При использовании этой триады выраженность интоксикации относительно невысока, но бактерицидное действие не всегда достаточное.

• Для усиления бактерицидного действия изо-ниазида вместе со стрептомицином и этамбу-толом добавляют рифампицин по 600 мг 1 раз в день.

• В целях максимального усиления бактерицидного эффекта применяют пиразинамид в суточной дозе 20-35 мг/кг в сочетании с изониазидом и рифампицином. Однако при сочетании этих препаратов значительно возрастает риск гепато-токсического действия.

Используют также следующую комбинацию препаратов: парааминосалициловую кислоту*[3] до 12 г/сут (0,2 г на 1 кг массы тела дробными дозами через 20-30 мин после еды, запивая щелочными водами), стрептомицин и фтивазид в суточной дозе 40-50 мг/кг (по 0,5 г 3-4 раза в день).

В лечении решающее значение имеют первые 60 дней заболевания. В ранних стадиях заболевания (в течение 1-2 мес) целесообразно применять внутрь глюкокортикоиды для предотвращения слипчивого пахименингита и связанных с ним осложнений.

Лечение в стационаре должно быть длительным (около 6 мес), сочетаться с общеукрепляющими мероприятиями, усиленным питанием и последующим пребыванием в специализированном санатории. Затем в течение нескольких месяцев больной продолжает принимать изониазид. Общая длительность лечения составляет 12-18 мес.

Для профилактики невропатий применяют пиридоксин (25-50 мг/сут), тиоктовую кислоту, поливитамины, витаминно-минеральные комплексы. Для уменьшения побочных эффектов массивной этиотропной терапии назначаются гепатопро-текторы (расторопши пятнистой плодов экстракт, орнитин, глицирризиновая кислота + фосфолипи-ды), системные энзимы. Необходимо наблюдение за больными, чтобы предотвратить лекарственную интоксикацию в форме поражения печени, периферических невропатий, включая поражение зрительных нервов, а также предупредить осложнения в виде рубцово-спаечного процесса и открытой гидроцефалии.

Прогноз

До применения противотуберкулезных средств менингит заканчивался смертью на 20-25-й день заболевания. В настоящее время при своевременном и длительном лечении благоприятный исход наступает у 90-95% заболевших. При запоздалой диагностике (после 18-20-го дня болезни) прогноз плохой. Иногда возникают рецидивы и осложнения в виде эпилептических приступов, гидроцефалии, нейроэндокринных расстройств.

13.2. ЭНЦЕФАЛИТЫ

А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Н.В. Скрипченко, И.А. Крюкова, В.И. Гузева, А.С. Петрухин, Н.Г. Жукова, В.Ф. Алиферова

Энцефалит - воспаление вещества головного мозга. В настоящее время энцефалитом называют не только инфекционное, но и инфекционно-аллергиче-ское, аллергическое и токсическое поражение головного мозга.

13.2.1. Классификация

Классификация энцефалитов отражает этиологические факторы, связанные с ними клинические проявления и особенности течения.

По срокам возникновения

• Первичные - самостоятельные заболевания, вызываемые преимущественно нейротропными вирусами:

◊ вирусные:

- вирусные (полисезонные): герпетический, энтеровирусный, гриппозный, цитомегаловирусный, при бешенстве и др.;

- арбовирусные (трансмиссивные): клещевой, комариный (японский), австралийский долины Муррея, американский Сент-Луис;

- вызванные неизвестным вирусом: эпидемический (Экономо);

• микробные и риккетсиозные:

- при сифилисе;

- боррелиозе;

- сыпном тифе и др.

• Вторичные - заболевания, возникающие на фоне основного заболевания:

• постэкзантемные:

- коревые;

- краснушные;

- ветряночные;

◊ поствакцинальные:

- после АКДС;

- после коревой, краснушной, паротитной вакцинации;

◊ бактериальные и паразитарные:

- стафилококковый;

- стрептококковый;

- туберкулезный;

- токсоплазменный;

- хламидийный;
- малярийный и др.;

• демиелинизирующие:

- энцефаломиелит острый;

- РС.

По темпу развития и течению:

• сверхострое;

• острое;

• затяжное;

• хроническое;

• рецидивирующее. **По локализации:**

• корковый;

• подкорковый;

• стволовый;

• поражение мозжечка.

По распространенности:

• лейкоэнцефалит (поражение белого вещества);

• полиоэнцефалиты (поражение серого вещества);

• панэнцефалит. **По морфологии:**

• некротический;

• геморрагический.

По тяжести:

• тяжелый;

• крайне тяжелый.

Осложнения:

• отек-набухание головного мозга;

• дислокация;

• кома;

• эпилептический синдром;

• кистоз;

• инфаркт;

• синдром полиорганной недостаточности.

Исходы:

• выздоровление;

• вегетативное состояние;

• грубые очаговые симптомы.

Энцефалитам, вызванным нейротропными вирусами, свойственны эпидемичность, контагиозность, сезонность и климатогеографические особенности распространения. В зависимости от преимущественной локализации энцефалиты делятся на стволовые, мозжечковые, мезэнцефальные, диэнцефальные. Часто наряду с веществом головного мозга страдают и некоторые отделы спинного мозга; в таких случаях говорят об энцефаломиелите. Энцефалиты могут быть диффузными и очаговыми, по характеру экссудата - гнойными и серозными.

13.2.2. Первичные энцефалиты

13.2.2.1. КЛЕЩЕВОЙ ВИРУСНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ

Код по МКБ-10: А84 (Весенне-летний).

Заболевание вызывает фильтрующийся нейротроп-ный вирус клещевого энцефалита, клиническая картина впервые описана А.Г. Пановым. Передатчиками вируса и резервуаром его в природе бывают иксо-довые клещи *(Ixodes persulcatus)*. Сезонность заболевания обусловлена биологией клещей, появляющихся в весенне-летний период в больших количествах. Заболевание встречают повсеместно, но чаще на Дальнем Востоке, в Сибири, на Урале, в Казахстане, Белоруссии, Прибалтике, Закарпатской, Ленинградской и Московской областях.
Вирус клещевого энцефалита относят к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*, к экологической группе арбовирусов, то есть вирусов, переносимых членистоногими: клещами, комарами и другими насекомыми. Вирус попадает в организм человека 2

путями: через укус клеща и алиментарно. Возможно заражение воздушно-капельным путем при раздавливании клеща и трансплацентарно. Алиментарное заражение происходит при употреблении сырого молока, а также молочных продуктов, приготовленных из молока зараженных коров и коз. При укусе клеща вирус сразу попадает в кровь. Однако при обоих способах заражения вирус проникает в нервную систему гематогенно и по периневральным пространствам.

Инкубационный период при укусе клеща длится от 1 до 30, а в редких случаях - до 60 дней, при алиментарном способе заражения - 4-7 дней. Длительность инкубационного периода и тяжесть течения заболевания зависят от количества и вирулентности вируса, а также от иммунореактивности организма человека. Вводимый противоклещевой Ig оказывает иммуно-супрессивное действие на выработку собственных антител и способствует удлинению инкубационного периода. Многочисленные укусы клещей опаснее единичных.

Патоморфология

При микроскопии мозга и оболочек обнаруживают их гиперемию и отек, инфильтраты из моно- и полинуклеарных клеток, мезодермальную и глиозную реакции. Воспалительно-дегенеративные изменения нейронов локализуются преимущественно в передних рогах шейных сегментов спинного мозга, ядрах продолговатого мозга, моста мозга, коре большого мозга. Характерны деструктивные васкулиты с некротическими очажками и точечными геморрагиями. Для хронической стадии клещевого энцефалита типичны фиброзные изменения оболочек головного мозга с образованием спаек и арахноидальных кист, выраженная пролиферация глии. Самые тяжелые, необратимые поражения возникают в клетках передних рогов шейных сегментов спинного мозга.

Клиническая картина

В классификации клещевого энцефалита (табл. 13.11) в зависимости от превалирования общеинфекционных, оболочечных или очаговых симптомов поражения нервной системы выделяют различные клинические формы: неочаговые и очаговые. К неочаговым относят лихорадочную, менингеаль-ную и стертую, к очаговым - полиомиелитическую (спинальную), полиоэнцефалитическую (стволовую), полиоэнцефаломиелитическую (стволово-спи-нальную), энцефалитическую и менингоэнцефали-тическую формы. Частота клинических форм варьирует в различных регионах с тенденцией уменьшения очаговых форм с Дальнего Востока к западным ре гионам.

Таблица 13.11. Классификация клещевого энцефалита

Клиническая форма	Тяжесть заболевания	Течение заболевания	Исходы заболевания
Неочаговые:	Легкая.	Острое	Выздоровление:
• лихорадочная;	Средней степени.		• полное;

• менингеальная	Тяжелая		• с неврологическим дефицитом
Очаговые: • менингоэнцефалитическая; • полиоэнцефаломиелити-ческая	Средней тяжести. Тяжелая	Острое. Хроническое: • первично-хроническое или вторично-хроническое; • стабильное; • прогредиентное	Выздоровление: • полное; • с неврологическим дефицитом. Хронизация. Летальный исход

Следует отметить, что существующая классификация, в которой выделяют клинические формы клещевого вирусного энцефалита, некорректна и требует пересмотра с учетом МКБ-10. Некорректность состоит в том, что термином «клещевой энцефалит» обозначают лихорадку (лихорадочная форма) или серозный менингит (менингеальная форма), что не соответствует нозологической форме заболевания. В настоящее время назрела необходимость изменения классификации КВЭ с учетом МКБ-10, в которой выделяют:

• А84. Клещевой вирусный энцефалит;

• А84.0. Дальневосточный клещевой энцефалит (русский весенне-летний);

• А84.1. Центрально-европейский.

Или же заболевание может иметь иной шифр:

• G05.1. Энцефалит, миелит, энцефаломиелит при вирусных болезнях, классифицированных в других рубриках (+менингоэнцефалит, менингоми-елит).

В случае если выявляется вирус клещевого энцефалита в ликворе и у больного наблюдаются клинико-ликворологические особенности серозного менингита, заболевание может быть отнесено либо в рубрику

А87.8. Другой вирусный менингит
«Вирусный менингит, вызванный вирусом клещевого энцефалита», либо в рубрику

G03.8. Менингит, вызванный другими уточненными возбудителями «Вирусный менингит, вызванный вирусом клещевого энцефалита».

В случае если в клинической картине преобладает лихорадка и интоксикация, а также в крови выявляют РНК вируса клещевого энцефалита или IgM, правомочно отнесение заболевания в рубрику А93. Другие вирусные лихорадки, передаваемые членистоногими, не классифицированные в других рубриках.

«Лихорадка, вызванная вирусом клещевого энцефалита».

В остальном учет тяжести, течения и исходов в классификации может быть прежним.

При всех клинических формах заболевание начинается остро, с подъема температуры тела до 39-40 °С и выше, озноба, сильной ГБ, повторной рвоты. Характерны ломящие

боли в пояснице, икрах, мышечные и корешковые боли. Редко удается выявить продромальный период, во время которого больные жалуются на недомогание, общую слабость, умеренную головную боль.

В первые дни заболевания обычно отмечают гиперемию кожных покровов, инъекцию склер, возможны желудочно-кишечные расстройства (жидкий стул, боли в животе), реже - боль в горле. Самая высокая температура тела бывает на 2-е сут заболевания, она может оставаться высокой еще в течение 5-8 дней. Однако в большинстве случаев температурная кривая носит двугорбый характер: с интервалом 2-5 сут между первым и вторым подъемом с последующим быстрым снижением и длительным субфебрилитетом. Второй подъем температуры соответствует проникновению вирусов в нервную систему и развитию неврологических симптомов.

С первых дней болезни обычно бывают выражены общемозговые симптомы (ГБ, рвота, эпилептические приступы), расстройства сознания различной глубины вплоть до комы, менингеальные симптомы (общая гиперестезия, ригидность шейных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского). У многих больных отмечают выраженные психические расстройства: бред, зрительные и слуховые галлюцинации, возбуждение или депрессию.
Неврологические симптомы клещевого энцефалита многообразны. В соответствии с их преобладанием и выраженностью выделяют следующие клинические формы: полиоэнцефаломиелитическую, менинге-альную, менингоэнцефалитическую, лихорадочную. Ранее выделяли полиорадикулоневритическую форму, однако на протяжении более чем 30 лет доказано, что данные проявления возникают при нейроборрелиозе и не типичны для клещевого энцефалита. Боррелиоз, так же как и КВЭ, передается при укусе иксодовых клещей, а боррелии тропны к ПНС, поэтому наиболее часто ее поражают. А поскольку это заболевание

в мире было открыто лишь в 1980-х гг., ранее считалось, что клещи передают только вирус клещевого энцефалита, и поэтому любая неврологическая симптоматика, равивающаяся у укушенных больных, была связана только с ВКЭ. В настоящее время доказана ошибочность этих представлений.

Наиболее типична **полиоэнцефаломиелитическая форма** клещевого энцефалита. У таких больных на 3-4-й день болезни развиваются вялые парезы или параличи мышц шеи, плечевого пояса, проксимальных отделов верхних конечностей. Развивается типичная картина «свисающей головы». Часто вялым параличам сопутствуют бульбарные нарушения. Иногда возникает восходящий паралич Ландри с распространением слабости с нижних на верхние конечности, мышцы туловища, дыхательную мускулатуру, мышцы гортани и дыхательный центр. Поражение спинного мозга всегда сочетается с церебральными нарушениями (атаксия, поражение ЧМН).

Серозный менингит, вызванный вирусом клещевого энцефалита (ранее - **менингеальная форма)** проявляется в виде острого серозного менингита с выраженными общемозговыми и менингеальными симптомами. В ликворе выявляют характерное повышение давления (до 500 мм вод.ст.), смешанный лим-фоцитарно-нейтрофильный плеоцитоз (до 300 клеток в 1 мкл), протеинорахию до 1 г/л.

В практике встречается **менингоэнцефалитическая форма,** которая характеризуется сочетанием общемозговых и очаговых симптомов. В зависимости от преимущественной локализации патологического процесса возникают бульбарные, понтинные, мезэн-цефалические, подкорковые, капсулярные, полушар-ные синдромы. Возможны нарушения сознания, часты эпилептические приступы. Энцефалитическая форма в чистом виде в настоящее время не встречается.

Лихорадка, вызванная вирусом клещевого энцефалита (ранее - **лихорадочная форма)** характеризуется развитием общих инфекционных симптомов без признаков органического поражения нервной системы. У части таких больных возможно появление менингеальных симптомов, однако ликвор обычно не изменен. Лихорадочная форма клещевого энцефалита симулирует легкое интеркуррентное заболевание с катаральными явлениями и общим недомоганием. В настоящее время большинство авторов полагают, что выделение стертой формы клещевого энцефалита нецелесообразно в связи с трудностями клинической диагностики, поскольку эта форма занимает промежуточное положение между лихорадочной и менин-геальной.

Двухволновой вирусный менингоэнцефалит в середине прошлого века был выделен как самостоятельное заболевание А.Г. Пановым, А.А. Смородинцевым и С.Н. Давиденковым. В настоящее время его рассматривают как двухволновое течение клещевого энцефалита.

Болезнь начинается остро, без продромального периода. Резко повышается температура тела до 38-39 °С, появляются озноб, ГБ, головокружение, рвота, боли в мышцах и суставах, расстройства сна. С первых дней возникают менингеальные симптомы. Через 5-7 дней температура тела падает до нормальных или субнормальных цифр, однако после температурной ремиссии в течение 6-10 дней происходит второй подъем температуры тела (вторая температурная волна), длящийся 10 дней. Очаговые симптомы могут отсутствовать или проявляться в виде умеренного центрального гемипареза, мозжечковых расстройств, вегетативных нарушений с гипергидрозом, гипогликемией, анорексией. Иногда развиваются мононевриты, невриты и радикулиты. В ликворе обнаруживают лимфоцитарный плеоци-тоз, увеличение содержания белка, в крови - лейкоцитоз.

Для клещевого энцефалита характерно наличие хронических, протекающих прогредиентно форм заболевания. Среди таких вариантов энцефалита в 4-18% случаев встречают кожевниковскую эпилепсию. Клиническая картина характеризуется

постоянными миоклоническими подергиваниями в определенных группах мышц. На этом фоне периодически возникают развернутые эпилептические приступы с клонико-тоническими судорогами и потерей сознания. Кожевниковская эпилепсия может сочетаться с другими очаговыми симптомами клещевого энцефалита (например, вялые парезы мышц верхних конечностей и шеи). Течение может быть прогрессирующим (с распространением миоклоний на другие мышцы и учащением больших эпилептических приступов), ремиттирующим (с ремиссиями различной длительности) и стабильным (без выраженной прогредиентности). При кожевниковской эпилепсии основные патоморфологические изменения деструктивного характера обнаруживают в III-IV слоях двигательной зоны коры большого мозга.

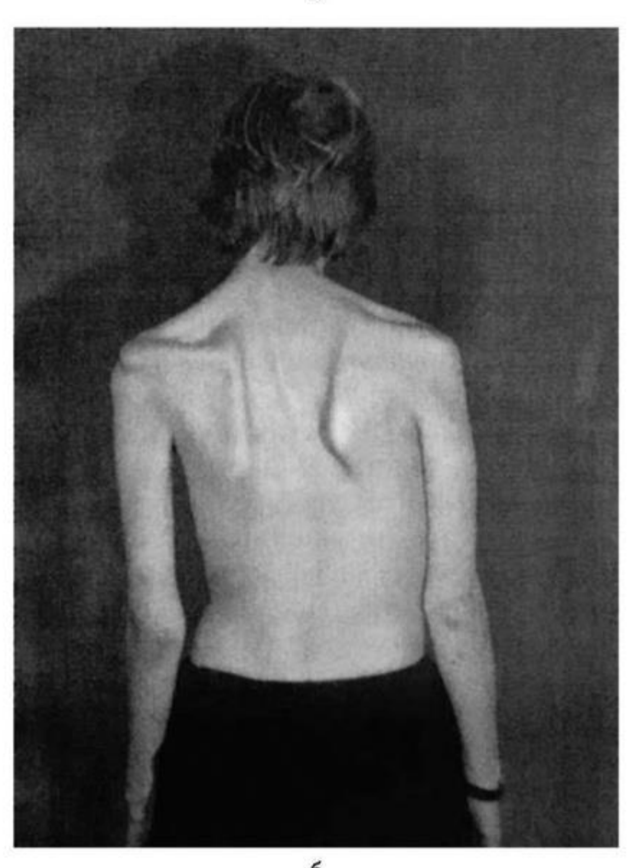
Прогредиентное течение может быть присуще энце-фалополиомиелитической форме клещевого энцефалита с нарастанием вялого пареза и атрофии мышц или появлением новых парезов в разные сроки после перенесенной острой фазы заболевания. Клиническая картина этого варианта напоминает БАС. В настоящее время доказано, что одной из причин развития БАС может быть хронически персистирующий в ЦНС вирус клещевого энцефалита при наличии у пациента иммунологической недостаточности, индуцированной хронической герпесвирусной инфекцией.

Течение и прогноз

Симптомы болезни нарастают в течение 7-10 дней. Затем очаговые симптомы начинают ослабевать, постепенно исчезают общемозговые и менингеальные симптомы. При менингеальной форме выздоровление наступает через 2-3 нед без последствий. Может в течение нескольких месяцев оставаться астенический синдром. При полиоэнцефаломиелитической форме полного выздоровления, без неврологических расстройств, не бывает, сохраняются атрофические парезы и параличи, преимущественно шейных миотомов (рис. 13.1).

При менингоэнцефалитической форме нарушенные функции восстанавливаются медленно. Период восстановления может протекать от нескольких месяцев до 2-3 лет. Наиболее тяжелое течение отмечено при менингоэнцефалитической форме с бурным началом, быстро наступающим коматозным состоянием и летальным исходом. Высокая летальность (до 25%) бывает при формах с бульбарными нарушениями.

а



б

Рис. 13.1. Последствия перенесенной полиоэнцефаломиелити-ческой формы клещевого энцефалита

В последние десятилетия в связи с широкими профилактическими мероприятиями течение клещевого энцефалита изменилось. Тяжелые формы стали возникать значительно реже. Преобладают менин-геальные и лихорадочные формы с благоприятным исходом.

Диагностика

В диагностике клещевого энцефалита большое значение имеют анамнестические данные: пребывание в эндемичном очаге, профессия больного, весенне-летний период, укус клеща, употребление козьего молока или сыра. Однако не всякое заболевание, возникшее после такого укуса, бывает энцефалитом. Известно, что только 0,5-5,0% всех клещей - носители вирусов. Точная диагностика заболевания возможна с помощью реакций связывания комплемента, нейтрализации и торможения гемагглютинации. Определенное диагностическое значение имеет выделение вируса из крови и ликвора. В крови отмечаются лейкоцитоз, увеличение СОЭ, в ликворе - увеличение белка до 1 г/л, лимфоцитарный плеоцитоз.

Дифференцировать клещевой энцефалит следует от различных форм серозного менингита, сыпного тифа, японского комариного энцефалита (на Дальнем Востоке), острого полиомиелита. Иммунитет после перенесенного клещевого энцефалита стойкий.

Профилактика

Проводят мероприятия по борьбе с клещами, иммунизацию населения, уничтожение грызунов в эндемичных очагах, используют специальную одежду для предупреждения клещевых укусов.
Профилактика клещевого энцефалита включает специфические и неспецифические мероприятия защиты. При укусе клеща с целью повышения неспецифической резистентности организма рекомендуется химиопрофилактика путем применения рекомбинантных интерферонов или индукторов интерферонов в течение 21-30 дней. Самый эффективный способ профилактики клещевого энцефалита - вакцинопрофилактика.

13.2.2.2. НЕЙРОБОРРЕЛИОЗ (ЛАЙМ-БОРРЕЛИОЗ)

Лайм-боррелиоз - зоонозное природно-очаговое заболевание с преимущественным поражением кожи, нервной системы, сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата, склонное к хроническому течению.

Частота

В России заболеваемость составляет 4,45-7,6 на 100 тыс. населения в год повсеместно. Чаще болеют дети до 15 лет и взрослые в возрасте 25-44 года.

Этиология

Возбудители - 4 вида боррелий: *Borrelia burgdorferi, Borrelia garinii* и *Borrelia afzelii, B. miyamotoi*.

Источник KingMed

Эпидемиология

Источник инфекции и резервуар - многие виды диких и домашних животных (грызуны, белохвостые олени, лоси и др.). В природных очагах возбудители циркулируют между клещами и дикими животными. Переносчики - *Ixodes nanus, Ixodes persulcatus*. Путь передачи - через укусы клеща с его слюной (трансмиссивный), с фекалиями (при их втирании в месте укуса при расчесах), реже алиментарный (при употреблении сырого козьего молока). Характерна сезонность (с апреля по октябрь).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период продолжается от 1 до 50 дней, в среднем 10-12 сут. У половины инфицированных I стадия (локальная инфекция) держится в течение первого месяца после укуса клеща. Характерно острое или подострое начало, гриппоподобное течение с лихорадкой, головной болью, недомоганием, болями в мышцах и суставах, общей слабостью, иногда с выраженным ознобом. Повышенная температура тела (от 37 до 39-40 °C) продолжается до 10-12 сут. Иногда бывают тошнота, рвота. Возможны лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки, менингизм (без изменений ликвора). Частый признак - мигрирующая кольцевидная эритема (рис. 13.2, а, 13.3, см. цв. вклейку), может быть единственным проявлением **первой стадии** болезни - стадии локальной инфекции, которая длится от 1 до 14 дней (60% больных). Сначала в месте укуса клеща возникает пятно или папула (участок гомогенной гиперемии), постепенно поражение равномерно увеличивается до десятков сантиметров в диаметре. Края пятна четкие, ярко-красные, приподняты над уровнем кожи. У части больных в центре пятна эритема постепенно бледнеет и превращается в кольцевидную, приобретает цианотичный оттенок. В зоне пятна возникают зуд и умеренная болезненность. При лечении эта эритема держится несколько дней, а без лечения - до 2 мес и более. После ее исчезновения остаются слабая пигментация, шелушение и атрофические изменения кожи в виде папиросной бумаги (рис. 13.2, б, см. цв. вклейку).

У 10-35% инфицированных через 2 нед до 3 мес развивается **вторая стадия** (диссеминация боррелий). Присоединяются серозный менингит (ГБ, тошнота, рвота, светобоязнь в сочетании с невропатией лицевого нерва или других ЧН; в ликворе - умеренный лимфо-цитарный плеоцитоз, увеличение содержания белка, легкое снижение концентрации глюкозы) и/или другие признаки поражения нервной системы (периферической и центральной) в виде вялотекущего энцефалита, миелита, радикулоневрита или мононеврита, менин-горадикулита с характерными симптомами нарушения функций этих структур нервной системы (интенсивные корешковые боли, нарушения чувствительности, периферические и центральные парезы, менингеальные знаки и т.п.). Возможно сочетание с признаками поражения сердца и сосудистой системы (кардиалгия, сердцебиение, АГ, миокардит, нарушения проводимости вплоть

до атриовентрикулярной блокады), печени (безжелтушный нетяжелый гепатит) и редко конъюнктивитами, ангинами, бронхитами, орхитами, нефритами.

Третья стадия (стадия хронической персис-тирующей инфекции) формируется через 3 мес - 1 год (иногда через 12 мес - 5 лет) после острой инфекции. Болезнь приобретает длительное рецидивирующее течение. Клиническая картина проявляется головной болью, нарушениями сна, повышенной утомляемостью, слабостью, легкой возбудимостью, раздражительностью или депрессией (астеновегетативный синдром), миалгиями, мигрирующими артралгиями. У 10% больных развиваются признаки хронического энцефаломиелита с парезами конечностей (центрального или смешанного типа), проводниковыми нарушениями чувствительности, множественными мононевритами, расстройствами памяти и других когнитивных функций. Возможны кератиты, передние увеиты, невриты зрительных нервов, ретинальные васкулиты и др.
Изменения вещества головного и спинного мозга обнаруживают при МРТ (рис. 13.4, 13.5).

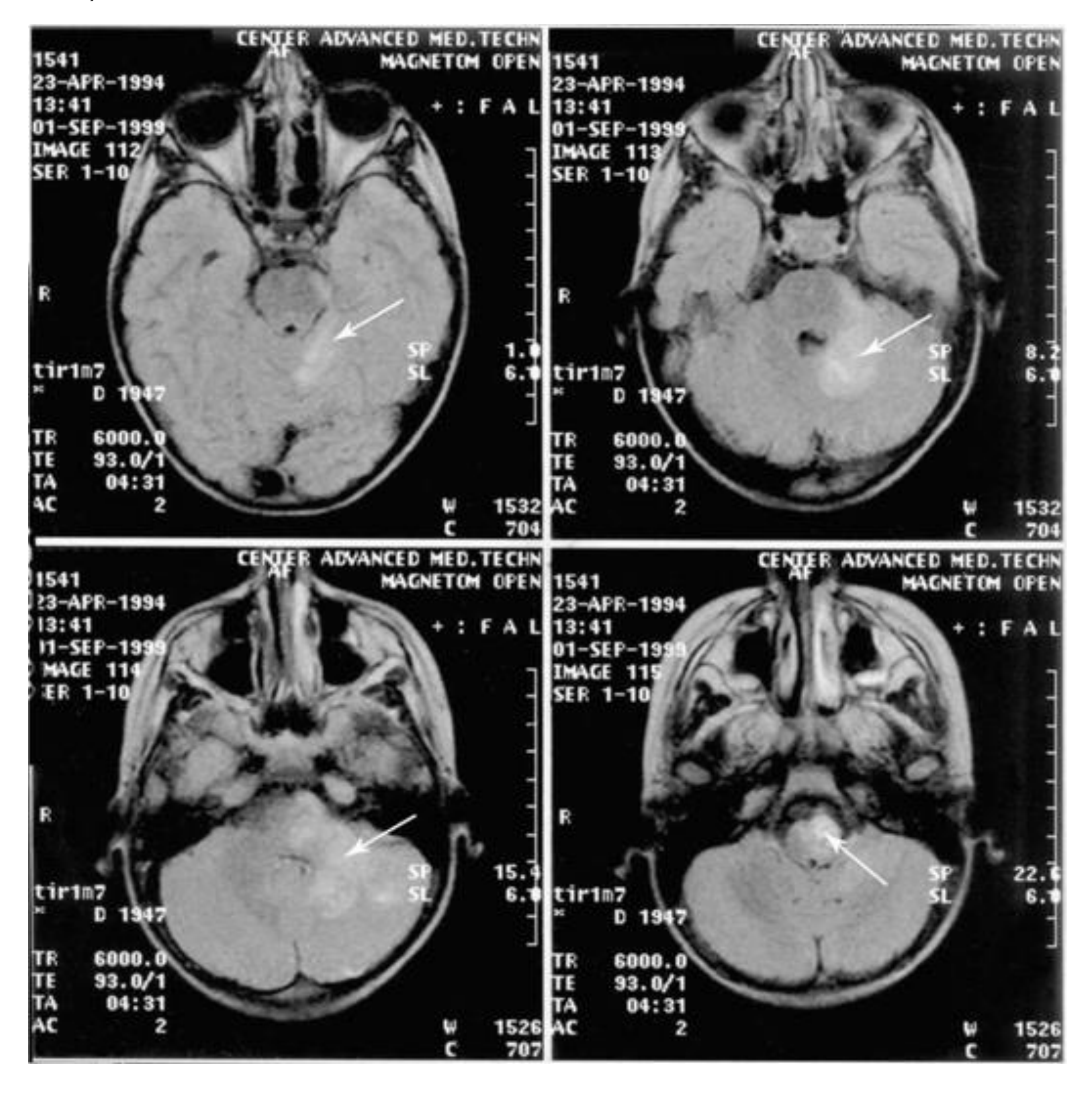


Рис. 13.4. Больная Г., 5 лет. Диагноз «иксодовый клещевой боррелиоз с поражением центральной нервной системы (энцефалит), острое течение». Магнитно-резонансная

томография головного мозга (FLAIR). Очаги патологического сигнала в мозжечке, ножках мозжечка, мосту, продолговатом мозге (указаны стрелками)

Рис. 13.5. Больной Г., 8 лет. Диагноз «диссеминированный миелит, вызванный боррелиями, острое течение». Магнитно-резонансная томография спинного мозга. Очаг воспаления в шейных сегментах

Диагностика

Кроме типичной клинической картины и выявления фазности ее течения диагностике помогают метод иммуноферментного анализа, иммуноблота для выявления антител к боррелиям, которые появляются в крови в диагностическом титре лишь к 14-17-му дню, а также ПЦР для выявления ДНК боррелий в сыворотке, ликворе, синовиальной жидкости, тканях. Но эффективность последней при боррелиозе низкая и составляет лишь 21-30%.

Дифференциальную диагностику проводят с клещевым энцефалитом, РС, другими вирусными нейро-инфекциями.

Лечение

Этиотропная терапия заключается в раннем назначении антибактериальных средств широкого спектра действия, предпочтительно из группы цефалоспоринов III

поколения с последующим использованием пролонгированных пенициллинов (бензатина бензилпени-циллин, бензатина бензилпенициллин + бензилпени-циллин прокаина) 1 раз в 7-14 дней в течение 1-6 мес в зависимости от тяжести заболевания и характера течения. Лечение хронического иксодового клещевого боррелиоза проводят цефалоспоринами III поколения в течение 14 дней с последующим введением бензатина бензилпенициллина на протяжении 6 мес.

Течение и прогноз

Раннее начало антибактериальной терапии позволяет сократить длительность клинического течения и предупредить развитие поздних стадий боррелиоза с неврологическими проявлениями. Если имеются признаки поражения нервной системы, прогноз малоблагоприятный.

Профилактика

Неспецифические меры профилактики направлены на то, чтобы предотвратить нападение клещей. Профилактическая антибактериальная терапия после укуса клеща целесообразна при раннем обследовании клеща (методом иммуноферментного анализа или ПЦР) и при обнаружении боррелий. У взрослых использование доксициклина по 0,1 мг 1 раз в сут в течение 5 дней, а также цефтриаксона по 1 г 1 раз в сут 3 дня - довольно эффективная мера предотвращения иксодового клещевого боррелиоза.

13.2.2.3. ЯПОНСКИЙ КОМАРИНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ

Японский комариный энцефалит (синонимы - энцефалит В, энцефалит Приморского края) распространен в Приморском крае, Японии, Маньчжурии.

Этиология и эпидемиология

Заболевание бывает вызвано фильтрующимся ней-ротропным вирусом. Резервуаром в природе бывают комары, способные к трансовариальной передаче вируса. Характерна сезонность, совпадающая с усилением выплода комаров. Болезнь протекает в виде эпидемических вспышек: в Японии - в летние месяцы, в Приморье - только осенью. Заболевание передается исключительно через укус комара. Инкубационный период продолжается от 5 до 14 дней. В организме вирус распространяется гематогенным путем.

Клиническая картина

Заболевание начинается внезапно, с острого подъема температуры тела до 40 °C, резкой ГБ, рвоты. Изредка бывает короткий (1-2 дня) продромальный период с недомоганием и общей слабостью. Отмечают значительную выраженность общих инфекционных симптомов: брадикардию, тахикардию, гиперемию лица и конъюнктив, сухость языка, герпетические высыпания, геморрагическую сыпь. С первых дней

болезни присоединяются резко выраженные менин-геальные явления, расстройства сознания (сопор и кома). В некоторых случаях возникают бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение. Характерны пластическая гипертония мышц, тонические и клони-ческие судороги, гемиили монопарезы с патологическими рефлексами и клонусами.
В зависимости от преобладания того или иного синдрома выделяют менингеальную, судорожную, бульбарную, гемипаретическую, гиперкинетическую и летаргическую формы. Нередко заболевание протекает как инфекционно-токсический синдром с быстрым развитием коматозного состояния и летальным исходом.

В ликворе обнаруживают повышение содержания белка (от 0,5 до 2 г/л), лимфоцитарный плеоцитоз (от 50 до 600 клеток в 1 мкл). В крови с первых дней заболевания отмечают выраженный лейкоцитоз ($12\text{-}18\times10^9$/л) с нейтрофильным сдвигом лейкоцитарной формулы, лимфопению, увеличение СОЭ.

Течение и прогноз

Течение тяжелое. Нарастание симптомов происходит в течение 3-5 сут. Высокая температура тела держится от 3 до 14 дней, падает литически. Летальный исход регистрируют в 40-70% случаев, обычно в первую неделю болезни. Однако смерть может наступить и в более поздние сроки в результате присоединившихся осложнений (например, отека легких). В благоприятных случаях возможно полное выздоровление с длительным периодом астении.

Диагностика

Диагностическое значение имеют эпидемиологические данные, сезонность заболевания. Характерны острое начало, тяжелое течение болезни с выраженной интоксикацией, повышением сосудистой проницаемости, отеком мозга. Верификацию диагноза проводят с помощью реакций связывания комплемента и нейтрализации, антитела появляются на 2-й нед болезни. Иммунитет обычно стойкий.

Профилактика

Профилактические мероприятия заключаются в борьбе с комарами (осушение болот), индивидуальных и коллективных методах предупреждения укусов комаров.

13.2.2.4. ЭНЦЕФАЛИТ СЕНТ-ЛУИС (АМЕРИКАНСКИЙ)

Распространен в различных районах США. Возбудитель заболевания - арбовирус (фильтрующийся нейротропный вирус), передаваемый кровососущими комарами. Болезнь возникает в конце лета в виде небольших эпидемий.
Клиническая картина. Начало заболевания острое, с подъемом температуры тела до 38-39 °С, герпетическими высыпаниями на коже и слизистых оболочках. Отмечают головную боль, нарушения сознания различной выраженности. Выявляют

менингеальный синдром. Возможно развитие очаговых неврологических симптомов в виде гемиили монопарезов, мозжечковых нарушений. В ликворе обычно обнаруживают лим-фоцитарный плеоцитоз (от 50 до 500 клеток в 1 мкл), некоторое увеличение содержания белка. В крови - умеренный полиморфно-клеточный лейкоцитоз.

Течение благоприятное. Клинические формы разнообразны. Часто заболевание протекает абортивно, проходит быстро и бесследно.

Диагноз подтверждают данными реакций нейтрализации и связывания комплемента.

13.2.2.5. ПЕРВИЧНЫЕ ПОЛИСЕЗОННЫЕ ЭНЦЕФАЛИТЫ

В эту группу входят энцефалиты различной этиологии, в том числе вызываемые энтеровирусами Коксаки (А9, В3, В6), ЕСНО (2, 11, 24) и многими неизвестными вирусами.

Клиническая картина. В клинической картине энтеровирусных энцефалитов выделяют несколько синдромов: стволовый, мозжечковый, полушарный. Очаговые неврологические симптомы развиваются на фоне умеренно выраженных общих инфекционных и общемозговых симптомов на 2-5-й день заболевания. Этиологический фактор идентифицируют при вирусологических и серологических исследованиях. В ликворе обычно выявляют лимфоцитоз.

Течение благоприятное, с полным регрессом неврологических симптомов. Редко сохраняются легкие поражения III, VI, VII пар ЧН, геми- и монопарезы, афа-тические нарушения. Наиболее благоприятна мозжечковая форма, выздоровление при ней всегда полное.

13.2.2.6. ЭНЦЕФАЛИТ, ВЫЗВАННЫЙ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Вирус простого герпеса относят к пантропным вирусам, способным поражать различные органы и системы (кожу, слизистые оболочки, нервную систему, печень). Вирус проникает в ЦНС гематогенным и периневральным путем. Характерны длительная пер-систенция в организме и способность периодически активизироваться под действием неспецифических факторов.

Клиническая картина. Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела. Быстро появляются менингеальные симптомы, часто возникают общие эпилептические приступы. Очаговые симптомы проявляются центральными моно- и геми-парезами, гиперкинезами, фокальными судорогами. В ликворе обнаруживают плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов (до нескольких сотен клеток в 1 мкл), увеличение содержания белка (до 2-3 г/л), легкую ксантохромию или небольшую примесь эритроцитов.

Диагноз подтверждают ПЦР, различными серологическими реакциями и методом иммунофлюоресци-рующих антител, иммуноцитохимическим методом. При МРТ уже в ранние сроки выявляют зоны патологически пониженной плотности в веществе головного мозга (рис. 13.6).

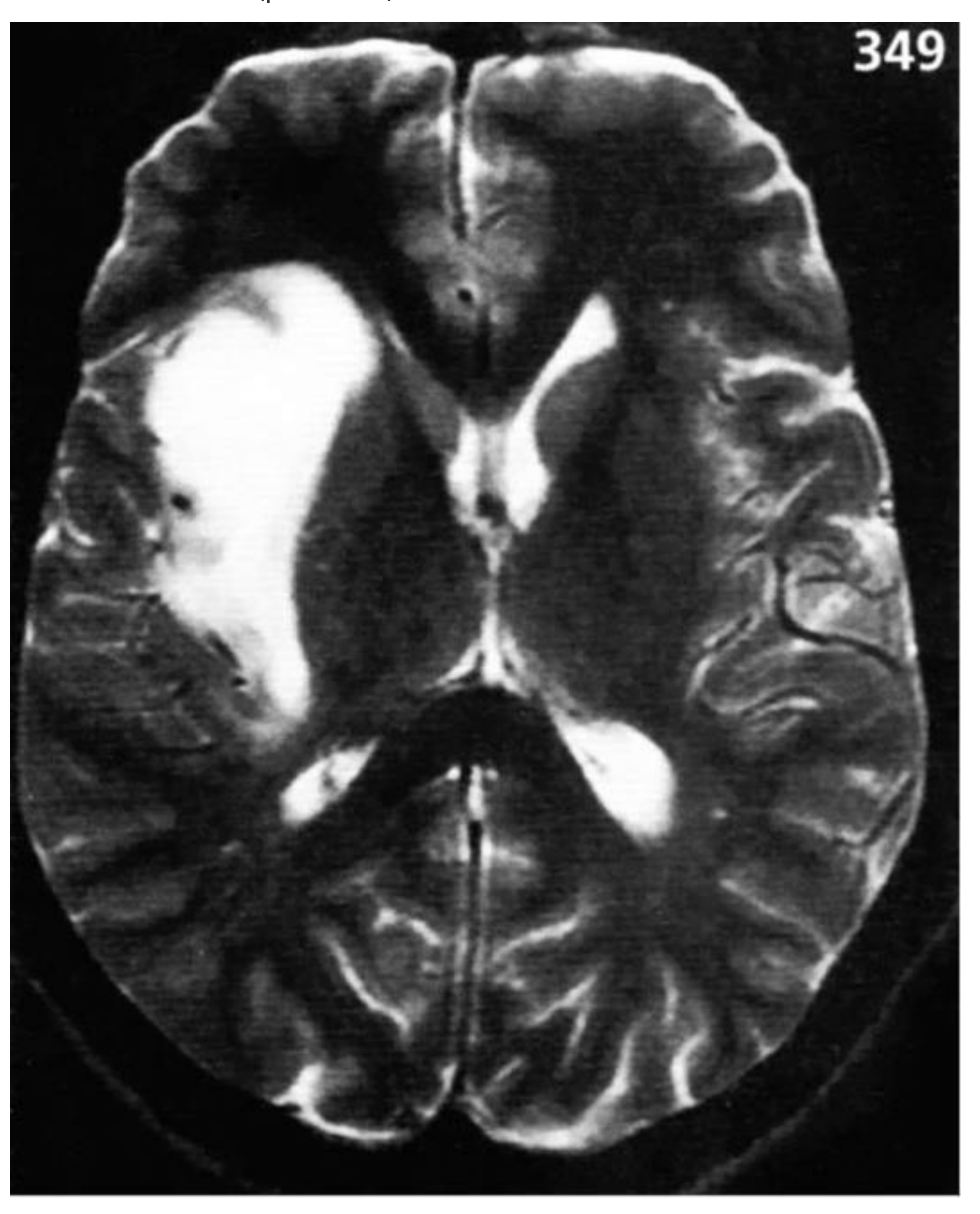


Рис. 13.6. Компьютерная томография головного мозга при герпетическом энцефалите

Течение обычно тяжелое. Летальность значительно выше, чем при других вирусных заболеваниях нервной системы и достигает до 25%. В редких случаях возможно полное выздоровление без последствий. Преимущественно у перенесших герпетический энцефалит сохраняются очаговые симптомы, на ЭЭГ - «гигантские» медленные волны.

13.2.2.7. ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ЛЕТАРГИЧЕСКИЙ ЭНЦЕФАЛИТ ЭКОНОМО (ЭНЦЕФАЛИТ А)

Впервые был зарегистрирован в 1915 г. в войсках под Верденом и описан в 1917 г. венским неврологом Экономо. Болезнь в те годы протекала в виде эпидемий, охвативших многие страны мира. В последующие годы все случаи заболевания оставались спорадическими. В настоящее время заболевание в типичной форме почти не встречают. Возбудитель эпидемического энцефалита до настоящего времени не обнаружен. Предполагается, что возбудителем являются арбовирусы. Заболевание малоконтагиозно.

Клинически и патоморфологически эпидемический энцефалит можно разделить на 2 стадии - острую и хроническую. Острой стадии свойственны симптомы воспалительного характера. Хроническая стадия имеет прогрессирующе-дегенеративный характер. Острая и хроническая стадии эпидемического энцефалита разделяются промежутком времени от нескольких месяцев до 5-10 лет.

Клиническая картина

Классическая форма эпидемического энцефалита в острой стадии начинается с подъема температуры тела до 38-39 °С. Появляются умеренная ГБ, рвота, мышечные боли, чувство общей разбитости и другие симптомы, сопровождающие острые инфекционные заболевания. Возможно катаральное воспаление верхних дыхательных путей. Лихорадочный период длится в среднем около 2 нед. В этот период появляются неврологические симптомы. На первом плане стоят патогномоничные для этого заболевания нарушения сна, выражающиеся в патологической сонливости. Больного можно разбудить, но он тут же снова засыпает, причем в любой позе и в не подходящей для сна ситуации. Избыточный, непреодолимый сон может продолжаться в течение 2-3 нед, а иногда и больше. Несколько реже возникает патологическая бессонница, когда больной не может уснуть ни днем, ни ночью. Возможно извращение нормальной смены сна и бодрствования. Бессонница часто сменяет период патологической сонливости или предшествует ему.

Второй характерный признак острой стадии - поражение крупно- и мелкоклеточных ядер глазодвигательных, реже - отводящих нервов. Глазодвигательный нерв никогда весь не вовлекается в процесс: нарушаются функции отдельных мышц, иннервируемых этим нервом. Возможны птоз (одно-или двусторонний), диплопия, анизокория, паралич взора (чаще вертикальный), отсутствие реакции зрачков на конвергенцию и аккомодацию при живой реакции на свет (обратный синдром Аргайла-Робертсона). Часты жалобы на затуманивание зрения, обусловленное парезом аккомодации или диплопией.

Нарушения сна и глазодвигательные расстройства составляют классическую форму эпидемического энцефалита (гиперсомническая офтальмоплегия), описанную

Экономо. Однако в острой стадии возможны и другие неврологические проявления. Несколько реже, чем глазодвигательные нарушения, возникают вестибулярные расстройства в виде головокружения, сопровождающегося тошнотой и рвотой. В неврологическом статусе выявляют горизонтальный и ротаторный нистагм. Вестибулярные нарушения появляются вследствие поражения ядер вестибулярного нерва. Часто отмечают вегетативные симптомы.

Экстрапирамидные симптомы, характерные для хронической стадии эпидемического энцефалита, нередко отмечают и в острой стадии. Они могут проявляться гиперкинезами (хореоатетоз, миоклонии, атетоз, блефароспазм, судорога взора), несколько реже - акинетико-ригидным синдромом (акинез, амимия, ригидность мышц, склонность к кататонии). Описано возникновение таламического, мозжечкового и гидроцефального синдромов, а также гипотала-мических нарушений. Острая стадия может сопровождаться выраженными психосенсорными расстройствами (изменение восприятия формы и окраски окружающих предметов, зрительные, обонятельные, слуховые галлюцинации). В тяжелых случаях эпидемического энцефалита возникают расстройства частоты и ритма дыхания, сердечно-сосудистой деятельности, миоклонии дыхательных мышц, гипертермия, нарушения сознания (кома). Возможен летальный исход вследствие сердечной и дыхательной недостаточности.

В современных условиях эпидемический энцефалит протекает атипично, в основном абортивно, симулируя острую респираторную инфекцию. На ее фоне могут возникать кратковременные расстройства сна (сонливость или бессонница), эпизоды диплопии, вегетативная дисфункция, гиперкинезы (тики в мышцах лица и шеи), нерезко выраженные преходящие глазодвигательные нарушения. Выделяют как самостоятельные вестибулярную, нарколептическую, эпи-лептиформную формы, эпидемическую икоту (эпизодически возникающая в течение нескольких дней миоклоническая судорога мышц диафрагмы).
В ликворе в острой стадии у большинства больных отмечают плеоцитоз (в основном лимфоцитарный, 40 клеток в 1 мкл), небольшое увеличение содержания белка и глюкозы. В крови обнаруживают лейкоцитоз с увеличением доли лимфоцитов и эозинофилов, увеличение СОЭ. На ЭЭГ выявляют генерализованные изменения; выражена медленная активность.

Течение

Острая стадия эпидемического энцефалита может длиться от 2-4 дней до 4 мес. Иногда она заканчивается полным выздоровлением. Летальный исход регистрируют в 30% случаев. У 35-50% больных острая стадия переходит в хроническую. Нередко симптомы, свойственные хронической стадии, возникают без предшествующей четко выраженной острой стадии. К остаточным симптомам и синдромам после перенесенной острой стадии эпидемического энцефалита относят головные боли,

упорную бессонницу, извращение ритма сна, астеноневротический синдром, депрессию, недостаточность конвергенции, легкий птоз. У детей часто остаются гипоталамические нарушения (эндокринно-обменные расстройства), изменения психики и характера, снижение интеллекта.

Основное клиническое проявление хронической стадии - синдром паркинсонизма. Характерны бедность и замедленность движений, амимия, монотонная невнятная маловыразительная речь, про-, лате-ро- и ретропульсия, склонность к сохранению приданной позы, выпадение содружественных, индивидуализирующих моторику движений (ахейрокинез), парадоксальные кинезии. Отмечают потерю интереса к окружающему, замедленность психических процессов, назойливость. В двигательных расстройствах значительную роль играют нарушения тонуса, обычно диффузно повышенного по пластическому типу (экстрапирамидная ригидность) как в сгибателях, так и в разгибателях, отмечают феномен «зубчатого колеса». Олиго- и брадикинезия сочетаются с характерным ритмическим гиперкинезом в виде мелкоразмашистого тремора в руках (по типу «счета монет»). Гиперкинезы в хронической стадии эпидемического энцефалита могут проявляться также блефароспаз-мом, судорогой взора (окулогирные кризы). Типичны для паркинсонизма секреторные и вазомоторные нарушения (гиперсаливация, сальность кожи, гипергидроз).

Наряду с синдромом паркинсонизма могут развиваться эндокринные расстройства в виде адипозоге-нитальной дистрофии, инфантилизма, нарушения менструального цикла, ожирения или кахексии, гипертиреоидизма, несахарного диабета. Обычно появляются и нарастают изменения характера, эмоционально-волевой сферы. Особенно выражены изменения психики у детей (повышенный эротизм, агрессивность, антисоциальное поведение, болезненная педантичность, вечерние приступы психомоторного возбуждения). Редко в хронической стадии встречают эпилептиформный синдром, приступы патологического сна (нарколепсию) и катаплексии.

Прогноз

Течение длительное, прогрессирующее. Симптомы паркинсонизма постепенно нарастают, хотя на какое-то время они могут стабилизироваться. Прогноз в отношении выздоровления плохой. Смерть обычно наступает от интеркуррентных заболеваний или истощения.

Диагностика

Диагностика эпидемического энцефалита в острой стадии довольно трудна. Основание для постановки диагноза - различные формы нарушения сна в сочетании с психосенсорными расстройствами и симптомами поражения ядер глазодвигательных

нервов. Особенно важно появление этих симптомов на фоне повышения температуры тела и неясного инфекционного заболевания.

Следует дифференцировать острую стадию эпидемического энцефалита от серозного менингита. В последние годы с помощью МРТ головного мозга удается подтвердить диагноз эпидемического энцефалита с патологическими изменениями в базальных ганглиях. Однако специфический вирус пока не идентифицирован.

Диагностика хронической стадии эпидемического энцефалита менее затруднительна. Диагноз основан на характерном синдроме паркинсонизма, эндокринных расстройствах центрального генеза, изменениях психики. Важен прогрессирующий характер этих нарушений, особенно в сочетании с некоторыми остаточными явлениями острой стадии (птоз, недостаточность конвергенции и аккомодации).

13.2.3. Вторичные энцефалиты

Вторичные энцефалиты возникают при общих инфекциях.

13.2.3.1. ГРИППОЗНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ

Заболевание вызывают вирусы гриппа А1, А2, А3, В. Возникает как осложнение гриппа. Патогенетическими механизмами при гриппозной инфекции становятся отек головного мозга, судорожная активность, повышение ВЧД и дисциркуляторные явления в головном мозге.

Клиническая картина

Поражение нервной системы развивается во всех случаях гриппа и проявляется головной болью, болезненностью при движениях глазных яблок, болью в мышцах, адинамией, сонливостью или бессонницей. Все эти симптомы относят к общеинфекционным и общемозговым при обычном гриппе. Типичным является нарушение сознания и генерализованные тонико-клонические судороги за счет развития отека головного мозга. Однако в некоторых случаях возникают поражения нервной системы в виде гриппозного энцефалита, развивающегося чаще в конце заболевания, даже через 1-2 нед после него. При этом самочувствие больного снова ухудшается, повышается температура тела, возникают общемозговые симптомы (ГБ, рвота, головокружение), легкие менингеальные симптомы. Возможно присоединение пневмонии, геморрагического синдрома. На этом фоне появляются нерезко выраженные признаки очагового поражения мозга. Возможно поражение ПНС в виде невралгии тройничного и большого затылочного нервов, пояс-нично-крестцового и шейного радикулита, поражения симпатических узлов. В ликворе обнаруживают небольшой плеоцитоз и умеренное увеличение содержания белка; ликворное давление повышено. В крови определяют лейкоцитоз или лейкопению.

Течение

Благоприятное. Заболевание продолжается от нескольких дней до месяца и заканчивается полным выздоровлением.

В остром периоде заболевания гриппом возможно развитие тяжелого поражения нервной системы в виде геморрагического гриппозного энцефалита. Заболевание начинается апоплектиформно: с высокого подъема температуры тела, озноба, нарушения сознания вплоть до комы. Часто возникают эпилепти-формные приступы. Очаговые симптомы отличаются значительным полиморфизмом. В ликворе обнаруживают следы крови. Течение этой формы гриппозного энцефалита тяжелое. Часто наступает летальный исход. После выздоровления обычно остаются выраженные неврологические расстройства. В лечении необходимы как можно раннее применение противогриппозных препаратов и борьба с судорожным синдромом и отеком головного мозга.

13.2.3.2. КОРЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ

Коревой энцефалит - одно из наиболее тяжелых осложнений кори. По своей природе относится к инфекционно-аллергическим энцефалитам.

Клиническая картина

Коревой энцефалит развивается остро, чаще на 3-5-й день после появления сыпи. Температура тела к началу энцефалита может уже нормализоваться, и нередко отмечают новый подъем ее до высокого уровня. Сознание спутанное.

В тяжелых случаях возникают выраженные расстройства сознания, психомоторное возбуждение, галлюцинации, коматозное состояние, иногда генерализованные судороги. Выявляют менингеальные симптомы, поражение II, III и VII пар ЧН, парезы конечностей, координаторные нарушения, гиперкинезы, проводниковые расстройства чувствительности, нарушение функций тазовых органов. В ликворе нередко увеличено содержание белка, плеоцитоз, давление его повышено.

Течение

Тяжелое. Летальность достигает 25%. Тяжесть энцефалита не зависит от течения кори. В терапии обязательно применение глюкокортикоидов по методу пульс-терапии 10-15 мг/кг в течение 3 дней, противовирусные препараты (рибавирин), внутривенное введение внутривенных Ig и рекомбинантного ИЛ-2.

13.2.3.3. ЭНЦЕФАЛИТ ПРИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЕ

Энцефалит при ветряной оспе - тяжелое инфекци-онно-аллергическое заболевание.

Клиническая картина

Энцефалит при ветряной оспе развивается на 3-10-й день после появления высыпаний, чаще с 7 по 10-й день. Редко энцефалит возникает в более поздние сроки (до 45 дня) или в доэкзантемный период. Возникают гипертермия, коматозное состояние, судороги, менингеальные симптомы, мозжечковые, пирамидные и экстрапирамидные нарушения. Выделяют церебеллярную (78%) и церебральную формы. Рано появляются признаки отека мозга, очаговое поражение ствола, с чем связан летальный исход. В лик-воре определяют повышение содержания белка и плеоцитоз, количество клеток обычно не превышает 100-200 в 1 мкл (преимущественно лимфоциты), в редких случаях возникает высокий нейтрофильный цитоз. Давление ликвора повышено.

Течение

Обычно благоприятное, однако в некоторых случаях очень тяжелое и с летальным исходом. После выздоровления могут длительно сохраняться парезы, гиперкинезы, судорожные приступы. В лечении как можно раньше применяется внутривенное введение ацикловира до 20 мг/кг 3 раза в день в сочетании с рекомбинантными интерферонами (интерферон альфа-2b) по 500 тыс. МЕ - 1 млн МЕ 2 раза в день № 14. Применяется противоотечная терапия, пульс-терапия гормонами в течение 3 дней, донаторы холи-на и глицерофосфата.

13.2.3.4. ЭНЦЕФАЛИТ ПРИ КРАСНУХЕ

Краснуха - острое вирусное заболевание, протекающее с кратковременной лихорадкой, пятнистой или пятнисто-папулезной сыпью и увеличением шейных лимфатических узлов.

Этиология

Возбудитель - РНК-содержащий вирус семейства *Togaviridae*.

Клиническая картина

В первый день болезни появляется розеолезная или розеолезно-папулезная сыпь на неизмененном фоне кожи, преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей вокруг суставов. Через 2-3 дня сыпь исчезает бесследно. Характерны умеренное повышение температуры тела, легкие катаральные явления, пятнистая гиперемия мягкого нёба, увеличенные и умеренно болезненные шейные, околоушные и затылочные лимфатические узлы. На 4-7-й день болезни может развиться осложнение в виде серозного менингита или энцефалита со сравнительно благоприятным течением. Иногда краснушный панэнцефалит прогрессирует с нарастанием неврологических симптомов в виде атаксии, судорожных приступов, угнетения сознания.

Диагностика

Используют выделение вируса классическим вирусологическим методом - посев слизи носа на эмбриональные ткани. Выявляют противокраснушные антитела и прирост их титра в реакциях связывания комплемента и нейтрализации в 4 раза и более.

Лечение

Специфической терапии не существует, проводят противовирусную и патогенетическую терапию аналогично другим вирусным энцефалитам.

Прогноз

При относительно легких случаях краснушного энцефалита и быстрой адекватной интенсивной терапии тяжелых форм прогноз благоприятный, с полным выздоровлением. Летальность составляет до 10-20%. Остаточные явления возникают в трети случаев. При подостром склерозирующем панэнцефалите исход всегда смертельный.

13.2.3.5. ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЕ ЭНЦЕФАЛИТЫ

Могут развиваться после введения вакцин АКДС и АДС, при антирабических прививках В настоящее время с внедрением новых вакцин такой вариант осложнений практически не встречается.

Клиническая картина

Первые симптомы заболевания обычно появляются на 7-12-й день после вакцинации, иногда в более ранние сроки. Поствакцинальный энцефалит чаще возникает у первично вакцинированных детей (особенно при поздней вакцинации), реже - при ревакцинациях. Заболевание развивается остро, с повышения температуры тела до 39-40 °С. Возникают ГБ, рвота, нередко потеря сознания, генерализованные судороги. Иногда выявляют менингеальные симптомы. Развиваются центральные параличи (моно-, геми-или параплегии), периферические парезы возникают реже. Поражение экстрапирамидной системы сопровождается появлением гиперкинезов, нарушений координации движений. В ликворе определяют повышение давления, небольшой лимфоцитарный цитоз (или нормальное содержание клеточных элементов), незначительное повышение содержания белка и глюкозы.

Течение

Обычно благоприятное, в большинстве случаев наступает полное выздоровление. Выделяют монофазный, мультифазный, возвратный варианты течения. Иногда некоторое время могут сохраняться парезы, однако они постепенно регрессируют. Особенность течения энцефалита при антирабических прививках - возможность манифестации в виде острого энцефаломиелополирадикулоневрита, иногда очень

быстропрогрессирующего (по типу восходящего паралича Ландри) и способного привести к летальному исходу вследствие возникновения бульбарных расстройств.

Лечение

Лечение включает применение неспецифических противовирусных препаратов, интерферонов, патогенетических средств, таких как сосудистые, нейроме-таболиты, дегидратационные препараты, и симптоматических средств, направленных на купирование лихорадки и судорожного синдрома.

13.2.3.6. ПОДОСТРЫЕ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЕ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛИТЫ (ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЛЕЙКО- И ПАНЭНЦЕФАЛИТЫ)

В эту группу входят своеобразные формы хронических и подострых энцефалитов с прогрессирующим тяжелым течением (энцефалит с включениями Даусона, подострый склерозирующий лейкоэнцефа-лит Ван-Богарта, узелковый панэнцефалит Петте-Деринга). Поскольку различия в их клинической картине и морфологии относительны и несущественны, в настоящее время их трактуют как одно заболевание, чаще всего под названием подострый склерозирую-щий панэнцефалит. Эта группа заболеваний включает и периаксиальный энцефалит Шильдера (диффузный периаксиальный склероз), имеющий некоторые довольно ясно очерченные клинические и патоморфологические особенности.

Этиология

В этиологии подострых склерозирующих энцефалитов большую роль играют персистирующая вирусная инфекция, по-видимому, коревая, энтеровирус-ная, вирус клещевого энцефалита. У больных подо-стрым склерозирующим панэнцефалитом обнаруживают в крови и ликворе очень высокие титры коревых антител (не отмечаемые даже у больных с острой коревой инфекцией).

В патогенезе заболевания играют роль аутоиммунные механизмы, а также приобретенный или врожденный дефект иммунной системы.

Патоморфология

Микроскопически обнаруживают выраженную диффузную демиелинизацию и глиоз белого вещества полушарий большого мозга. В части случаев выявляют множество глиозных узелков. В других случаях обнаруживают оксифильные включения в ядрах нейронов коры, подкорки, ствола мозга на фоне их дистрофических изменений. Осевые цилиндры сначала остаются относительно интактными, затем гибнут. Отмечают умеренно выраженную периваскулярную инфильтрацию лимфоидными и плазматическими клетками. Для лейкоэнцефалита Шильдера характерно разрастание глии с очагами склероза.

Клиническая картина

Заболеванию подвержены в основном дети и подростки в возрасте от 2 до 15 лет, однако иногда болезнь возникает и в зрелом возрасте. Начало заболевания подострое. Появляются симптомы, расцениваемые как неврастенические: рассеянность, раздражительность, утомляемость, плаксивость. Затем обнаруживают признаки изменения личности, отклонения в поведении. Больные становятся равнодушными, теряют чувство дистанции, дружбы, долга, правильности взаимоотношений, дисциплины. Начинают доминировать примитивные влечения: жадность, эгоистичность, жестокость. Одновременно появляются и медленно нарастают нарушения высших мозговых функций (аграфия, афазия, алексия, апраксия), пространственной ориентировки, расстройства схемы тела. Через 2-3 мес после начала заболевания в неврологическом статусе выявляют гиперкинезы в виде миоклоний, торсионного спазма, гемибаллизма. В это же время возникают судорожные эпилептические приступы, малые эпилептические, постоянные парциальные судорожные приступы типа кожевниковской эпилепсии. В дальнейшем по мере прогрессирования заболевания гиперкинезы ослабевают, однако начинают нарастать явления паркинсонизма и дистонические нарушения вплоть до децеребрационной ригидности. Экстрапирамидные расстройства обычно сочетаются с выраженными вегетативными нарушениями: сальностью лица, слюнотечением, гипергидрозом, вазомоторной лабильностью, тахикардией, тахипноэ. Часто возникают непроизвольные смех и плач, внезапные вскрикивания («крик чайки»). Нередким симптомом бывает статическая и локомоторная атаксия лобного происхождения (больной не удерживает тело в вертикальном положении).
В поздней стадии болезни возникают моно-, геми-и тетрапарезы спастического характера, накладывающиеся на экстрапирамидные и лобно-мозжечковые двигательные нарушения. Выявляют сенсорную и моторную афазию, слуховую и зрительную агнозию. Прогрессирует кахексия.

Течение и прогноз

В течении подострых склерозирующих энцефалитов выделяют 3 стадии.

• В I стадии преобладающими симптомами бывают изменения личности, отклонения в поведении, нарастающие дефекты высших мозговых функций, разнообразные гиперкинезы, судорожные и несудорожные приступы.

• Во II стадии нарастают экстрапирамидные нарушения тонуса и расстройства вегетативной центральной регуляции.

• III стадия характеризуется кахексией и полной декортикацией.

Течение склерозирующих энцефалитов неуклонно прогрессирующее и всегда заканчивается летально. Длительность заболевания обычно от 6 мес до 2-3 лет.

Встречают формы, протекающие хронически с периодическими ремиссиями. Смерть наступает в состоянии полной обездвиженности, кахексии, маразма, чаще всего в эпилептическом статусе или вследствие пневмонии.

Диагностика

Встречают некоторые трудности в ранней стадии, когда часто ошибочно диагностируют неврастению, истерию, шизофрению. В дальнейшем дифференциальную диагностику проводят с опухолью мозга. В диагностике следует опираться на диффузность (а не на одноочаговость) поражения, отсутствие внутричерепной гипертензии, смещения срединных структур мозга при ЭхоЭС, МРТ (рис. 13.7), на патогномонич-ную картину результатов ЭЭГ. Диагноз подтверждают результатами молекулярно-генетических, иммунологических исследований и нейровизуализационными методами.

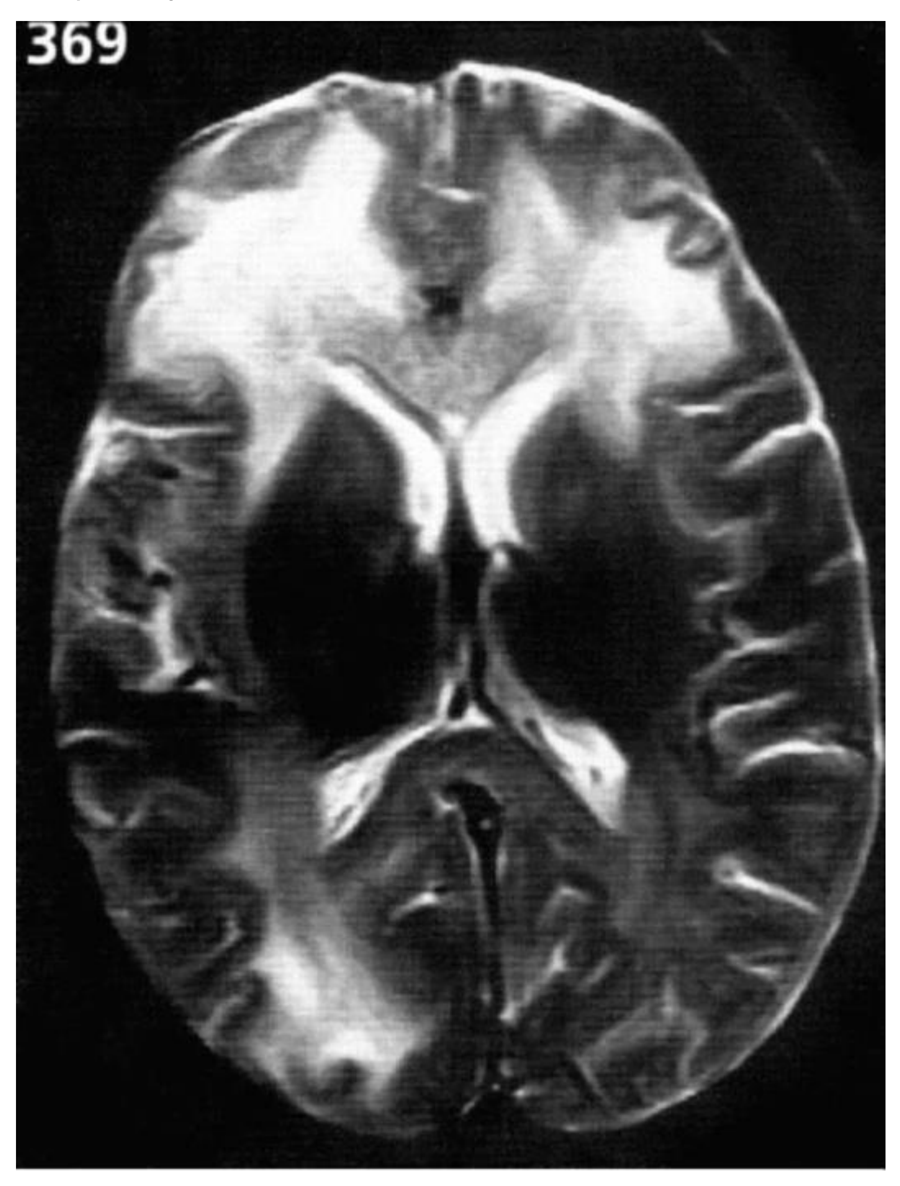


Рис. 13.7. Магнитно-резонансная томография головного мозга при подостром склерозирующем энцефалите

Клиническая картина лейкоэнцефалита Шильдера. В настоящее время эту форму называют диффузный склероз Шильдера. В ликворе обнаруживают умеренный плеоцитоз, повышение содержания белка и γ-глобулина. Коллоидная реакция Ланге дает паралитическую кривую при подострых склерозиру-ющих энцефалитах, воспалительную и смешанную - при лейкоэнцефалите Шильдера. Патологические изменения реакции Ланге и гипергаммаглобулино-рахия - ранние признаки лейко- и панэнцефалита.

При ЭЭГ регистрируют периодические стереотипные регулярные билатерально-синхронные высокоамплитудные разряды электрической активности (комплексы Радемекера). При ЭхоЭС, проводимой в случаях с псевдотуморозным течением лейкоэнцефали-та, смещения срединных структур не обнаруживают. Наиболее информативна аксиальная КТ.

13.2.4. Лечение энцефалитов

Лечение энцефалитов включает патогенетическую, этиотропную, симптоматическую терапию, а также восстановительные мероприятия.

13.2.4.1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Основные направления патогенетической терапии таковы:

• дегидратация и борьба с отеком и набуханием мозга (10-20% раствор маннитола по 0,250,5 г/кг внутривенно, фуросемид 20-40 мг внутривенно или внутримышечно, 30% глицерол 1-1,5 г/кг внутрь, ацетазоламид);

• десенсибилизация (клемастин, хлоропирамин, мебгидролин, дифенгидрамин);

• гормональная терапия (преднизолон в дозе до 10 мг/кг в сутки по методу пульс-терапии 3-5 дней, дексаметазон - 16 мг/сут по 4 мг через 6 ч внутривенно или внутримышечно), оказывающая противовоспалительное, десенсибилизирующее, дегидратирующее действие, а также защищающая кору надпочечников от функционального истощения;

• улучшение микроциркуляции (внутривенное капельное введение изотонического раствора декстрана [мол. масса 30-40 тыс.]);

• патогенетическая инфузионная терапия (препараты янтарной кислоты 10-50 мл/сут внутривенно капельно) № 5-7;

• антигипоксанты (депротеинизированный гомо-дериват крови телят, этилметилгидроксипири-дина сукцинат и др.);

• поддержание гомеостаза и водно-электролитного баланса (парентеральное и энтераль-ное питание, калия хлорид, декстроза, дек-стран [ср. мол. масса - 50-70 тыс.], декстран [ср. мол. масса - 30-40 тыс.], натрия гидрокарбонат);

• рекомбинантный ИЛ-2 (внутривенно капельно интерлейкин-2 человека рекомбинантный);

• внутривенные IgG (иммуноглобулин человека нормальный и др.);

• энергокорректоры (левокарнитин внутривенно капельно, затем внутрь);

• ноотропы (холина альфосцерат, пантогам, деа-нола ацеглумат, пирацетам, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, глицин и др.);

• устранение сердечно-сосудистых расстройств (камфора, прокаин + сульфокамфорная кислота, сердечные гликозиды, поляризующая смесь, вазопрессорные препараты, глюкокортикоиды);

• нормализация дыхания (поддержание проходимости дыхательных путей, оксигенотерапия, гипербарическая оксигенация, при бульбарных нарушениях - интубация или трахеостомия, ИВЛ);

• восстановление метаболизма мозга (витамины, полипептиды коры головного мозга скота, гам-ма-аминомасляная кислота, пирацетам и др.);

• противовоспалительная терапия (салицилаты, ибупрофен, диклофенак + пиридоксин + тиамин + цианокобаламин и др.).

13.2.4.2. ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Специфических методов лечения вирусных энцефалитов пока не существует. Применяют противовирусные препараты - нуклеазы, задерживающие размножение вируса.

В качестве противовирусной терапии назначают интерферон альфа-2Ь в сочетании с ретинолом и аскорбиновой кислотой, в тяжелых случаях в сочетании с рибавирином (10 мг/кг в сут в течение 14 дней), меглюмина акридонацетатом (10 мг/кг 7-10 дней). При РНК- и ДНК-вирусных энцефалитах эффективно применение тилорона, комбинации аффинно очищенных антител к γ-интерферону + гистамину + CD_4, аффинно очищенных антител к γ-интерферону человека. Используют глюкокортикоиды (метил-преднизолон) по методу пульс-терапии внутривенно до 10 мг/кг в течение 3 сут. Альтернативно при выраженном отеке головного мозга можно первые 3 сут применять дексаметазон (0,5-1 мг/кг в сут на 3-4 приема внутривенно). При нарушениях сознания и судорогах - маннитол, противосудорожные средства. Обязателен перевод на ИВЛ, при судорожном статусе назначают барбитураты, натрия оксибутират, диазепам. В тяжелых случаях можно использовать трансфузии внутривенных Ig. Необходима интенсивная поддерживающая терапия, поскольку у большинства больных происходит полное или почти полное восстановление.

13.2.4.3. СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Симптоматическая терапия включает следующие составляющие.

• *Антиконвульсантная терапия*. Для купирования ЭС применяют диазепам в дозе 5-10 мг внутривенно на растворе декстрозы, препараты вальпроевой кислоты для внутривенного введения, 1-2% раствор гексобарбитала внутривенно, 1% раствор тиопентала натрия внутривенно, ингаляционный наркоз, фенобарбитал, примидон.

• *Антипиретическая терапия*. Для снижения температуры используют литические смеси, 2 мл 50% раствора метамизола натрия, дроперидол, местную гипотермию, ибупрофен.

• *Терапия делириозного синдрома*. Применяют литические смеси, хлорпромазин, дроперидол, фуросемид, дексаметазон. Целесообразно назначать магния сульфат, ацетазоламид. Для нормализации сознания применяют биостимуляторы, метаболические препараты (холина альфосце-рат), для нормализации психики - транквилизаторы, антидепрессанты.

• *Нормализация сна*. Применяют бензодиазепины (нитразепам) и другие снотворные средства.

13.2.4.4. ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Восстановительное лечение включает несколько компонентов.

• *Лечение паркинсонизма*. Применяют холиноли-тики, препараты леводопы (леводопа + бенсера-зид), миорелаксанты (толперизон, тизанидин), препараты, воздействующие на метаболизм мозга. Стереотаксические операции показаны при нарастании ригидности и безуспешности лекарственной терапии.

• *Лечение гиперкинезов*. Назначают метаболические препараты, α-адрено-блокаторы, нейролептики (галоперидол, хлорпромазин), транквилизаторы. Стереотаксические операции показаны при тяжелых гиперкинезах, не поддающихся медикаментозной терапии.

• *Лечение кожевниковской эпилепсии*. Применяют препараты, улучшающие метаболизм мозга, антиконвульсанты (вальпроевая кислота, топи-рамат), транквилизаторы (хлордиазепоксид, мепробамат*[9], тетраметилтетраазобициклоок-тандион*[9]), нейролептики (хлорпромазин). При прогрессирующих формах возможно оперативное лечение.

• *Лечение парезов*. Назначают препараты, улучшающие метаболизм в мозге и мышечной ткани (трифосаденин, полипептиды коры головного мозга скота, глутаминовая кислота, витамины группы В, витамин Е), энергокорректоры (кар-нитин и его аналоги, левокарнитин, идебенон), препараты, улучшающие нервно-мышечную проводимость (бендазол, галантамин, неостиг-мина метилсульфат, амбенония

хлорид*[9], ипида-крин). Большое значение в восстановлении двигательных функций имеют лечебная физическая культура (ЛФК) и массаж, физиотерапия.

• *Лечение нейроэндокринных расстройств.* Применяют метаболические препараты, десенсибилизирующие средства, транквилизаторы, нейролептики.

13.3. АБСЦЕССЫ ГОЛОВНОГО И СПИННОГО МОЗГА

А.Н. Коновалов, А.В. Козлов, О.Н. Ершова

Абсцесс головного или спинного мозга - ограниченное скопление гноя в полости черепа или позвоночного канала. В зависимости от локализации абсцессы могут быть **внутримозговыми**(скопление гноя в веществе мозга), **субдуральными** (расположенными под твердой мозговой оболочкой) либо **эпидуральными** (локализованными над твердой мозговой оболочкой). Абсцессы мозга встречаются с частотой около 0,7 на 100 тыс. населения в год.

13.3.1. Патогенез

Различают эндогенный и экзогенный путь проникновения микроорганизмов - возбудителей инфекционного процесса в полость черепа и позвоночного канала.

Эндогенный, в случае, когда микроорганизм проникает в полость черепа или позвоночного канала из другого очага инфекции в организме человека.

При гематогенном пути инфицирования источником бактериальных эмболов наиболее часто бывают воспалительные процессы в легких (абсцесс легкого, бронхоэктатическая болезнь, эмпиема плевры, хроническая пневмония). Бактериальный эмбол представляет собой фрагмент инфицированного тромба из сосуда на периферии воспалительного очага. Тромб попадает в большой круг кровообращения и током крови заносится в сосуды мозга, где фиксируется в сосудах небольшого диаметра (артериоле, прекапил-ляре или капилляре). Меньшее значение в патогенезе абсцессов имеют острый бактериальный эндокардит, хронический бактериальный эндокардит, сепсис и инфекции ЖКТ.
При гнойно-воспалительных процессах в придаточных пазухах носа, среднем и внутреннем ухе распространение инфекции может происходить либо ретроградно по синусам ТМО и мозговым венам, либо при непосредственном проникновении микроорганизмов через ТМО (при этом сначала формируется отграниченный очаг воспаления в мозговых оболочках и затем - в прилежащем веществе мозга). Реже возникают абсцессы, причиной которых могут быть гнойно-воспалительные процессы в области зубов.

В качестве условий формирования абсцесса при эндогенной инфекции значение имеют микробный фактор (вирулентность патогена) и риск со стороны пациента (пожилой возраст, наличие сопутствующей соматической патологии, курение, избыточный прием алкоголя, прием наркотиков, ВИЧ-инфекция и др.).

В странах с высоким уровнем развития медицины наиболее типичны гематогенные абсцессы у ослабленных пациентов. В развивающихся странах абсцессы мозга чаще всего формируются на фоне хронических воспалительных процессов в прилежащих

тканях, что связано с недоступностью медицинской помощи и/или неадекватным лечением этих процессов. Приблизительно в четверти случаев установить очаг инфекции в организме больного, приведший к формированию абсцесса мозга, не удается.

Экзогенный путь инфицирования головного и спинного мозга встречается при проникающей ЧМТ и при нозокомиальных (внутрибольничных) интра-краниальных инфекциях после нейрохирургического вмешательства.

При ЧМТ абсцессы могут развиваться вследствие прямого попадания микроорганизмов в полость черепа из внешней среды при контаминации раны, а также при формировании ликвореи. Частота развития инфекционного процесса при закрытой ЧМТ составляет от 0,5 до 1,4%, при открытой - от 2 до 11%. Подавляющее большинство пациентов, у которых развивается инфекционное осложнение, имеют перелом основания черепа. Среднее время развития инфекционного процесса составляет 11 дней.
Нозокомиальные инфекции головного и спинного мозга могут стать результатом инвазивных процедур, таких как краниотомия, установка наружного вентрикулярного дренажа, вентрикуло-перитони-альное шунтирование, люмбальная пункция, эндо-люмбальное введение лекарств, спинальная анестезия и др.

Частота развития интракраниальных инфекций у нейрохирургических пациентов в послеоперационном периоде составляет от 0,5 до 1,5% всех нейрохирургических вмешательств. Этот показатель существенно выше в группе нейрореанимационных пациентов (10-15%) и у пациентов с наружным вентрикулярным дренажом (до 25% в зависимости от длительности дренирования). Приблизительно треть инфекционных осложнений развивается в первую неделю после хирургического вмешательства, еще треть на второй неделе после операции. В целом риск развития инфекционного осложнения сохраняется в течение 30 дней послеоперационного периода и до 12 мес у пациентов с имплантируемыми устройствами.

Факторами риска развития инфекционного процесса после нейрохирургическкго вмешательства являются: длительность оперативного вмешательства, повторные операции, внутрижелудочковое кровоизлияние, раневая ликворея, длительность наружного вентрикулярного дренирования со значительным повышением риска присоединения инфекции после 5 дней нахождения дренажа, длительность мониторинга ВЧД с использованием инвазивного датчика, а также наличие нозокомиальных инфекций другой локализации (бактериемия и инфекции, связанные с катетеризацией сосудов, пневмония, уроинфекция и др.)

Профилактика нозокомиальных инфекций в нейрохирургии заключается в адекватной периопераци-онной антибиотикопрофилактике, подготовке пациента к оперативному вмешательству (санация носителей золотистого стафилококка до оперативного

вмешательства, мытье головы и душ с применением антисептического мыла и др.), в отказе от использования бритья для удаления волос в области оперативного вмешательства в пользу применения специального хирургического клипера с насадкой для волосистой части головы. Важное значение имеет гигиеническая дисциплина в операционной, стерилизация инструментов, обработка рук операционной бригады, режим использования хирургических перчаток и другие меры, направленные на создание стерильного пространства в месте оперативного вмешательства.

13.3.2. Этиология

Выделить микроогранизм - возбудитель инфекции из содержимого абсцесса мозга удается далеко не всегда. Приблизительно в 25% случаев при микробиологических посевах содержимое абсцесса остается стерильным. Среди выделенных возбудителей гематогенных абсцессов преобладают стрептококки (аэробные и анаэробные), часто в ассоциации с бактероидами *(Bacteroides* spp.). При гематогенных абсцессах вследствие абсцесса легкого часто встречают представителей сем.*Enterobacteriaceae.* Эти же возбудители характерны для отогенных абсцессов.

При проникающей ЧМТ в патогенезе абсцессов мозга преобладают стафилококки (в первую очередь *St. aureus* и *коагулазонегативные).* Обнаруживают также микроорганизмы семейства*Enterobacte-riaceae.*

У больных с различными иммунодефицитными состояниями (прием иммуносупрессоров после трансплантации органов, ВИЧ-инфекция) среди патогенов нередко выделяют грибы, преобладают*Aspergillus fumigatus.*

При нозокомиальных инфекционных процессах абсцессы чаще вызываются *Klebsiella* spp.

13.3.3. Патоморфология

Формирование абсцесса мозга проходит несколько этапов. Первоначально развивается ограниченное воспаление мозговой ткани - энцефалит («ранний церебрит», по современной англоязычной терминологии). Длительность этой стадии составляет до 3 сут. На этом этапе воспалительный процесс обратим и может разрешиться либо спонтанно, либо на фоне антибактериальной терапии. При недостаточности защитных механизмов и в случае неадекватного лечения воспалительный процесс прогрессирует, и к 4-9-м суткам в его центре возникает полость, заполненная гноем, способная увеличиваться. К 10-13-м суткам вокруг гнойного очага начинает формироваться защитная соединительнотканная капсула, препятствующая дальнейшему распространению гнойного процесса. К началу 3-й недели капсула становится более плотной, вокруг нее формируется зона глиоза. Дальнейшее течение абсцесса мозга обусловлено вирулентностью флоры, реактивностью организма и адекватностью лечебно-диагностических мероприятий.

Иногда абсцесс подвергается обратному развитию, но чаще происходит либо увеличение его внутреннего объема, либо формирование новых воспалительных очагов по периферии капсулы.

Абсцессы мозга могут быть одиночными и множественными (рис. 13.8).

Абсцессы в субдуральном или эпидуральном пространстве формируются реже, чем внутримозговые. Такие абсцессы обычно бывают вызваны местным распространением инфекции из прилежащих гнойных очагов в околоносовых придаточных пазухах, а также возникают при открытой ЧМТ, остеомиелите костей черепа. Как и при внутримозговых абсцессах, при субдуральных и эпидуральных абсцессах может формироваться плотная соединительнотканная капсула (см. рис. 13.9). Если этого не происходит, развивается разлитое гнойное воспаление в соответствующем пространстве. Такой процесс, как и в общей хирургии, называют субдуральной или эпидуральной эмпиемой.

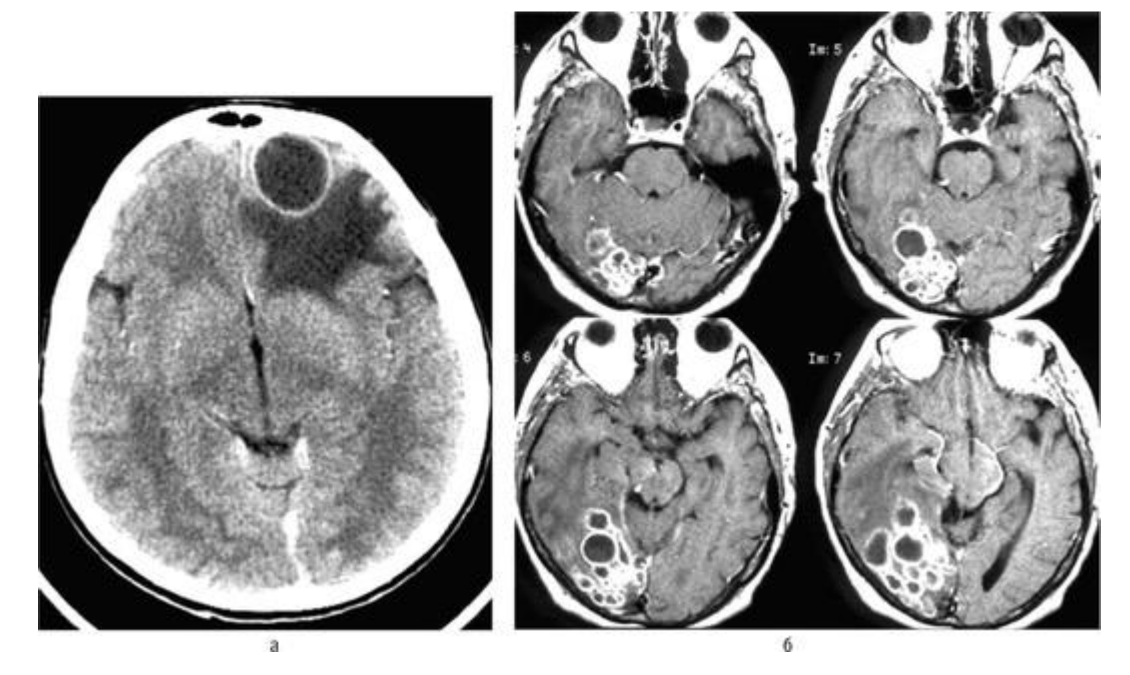
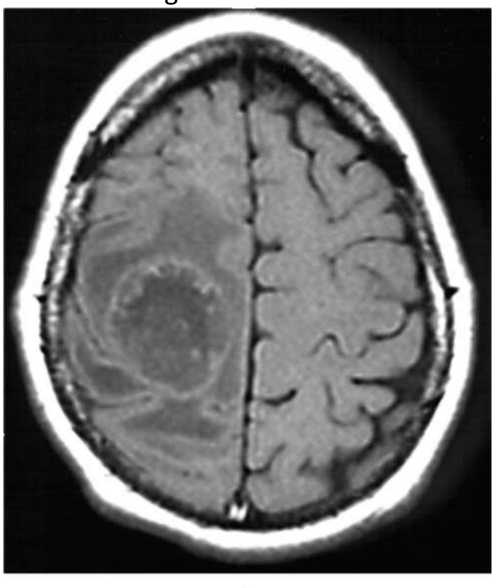
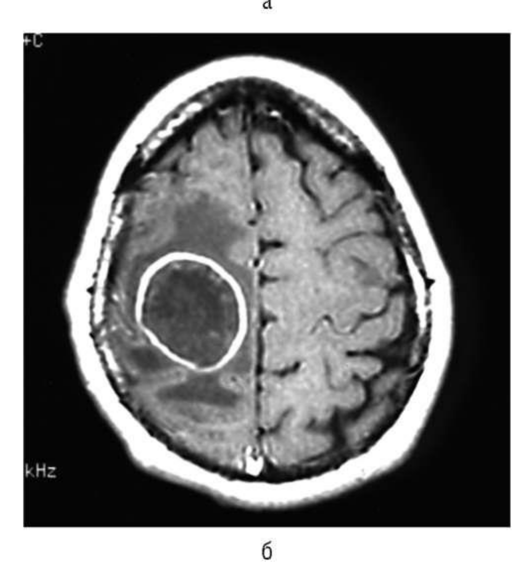


Рис. 13.8. Абсцесс правой лобной доли; компьютерная томография без контрастного усиления (а). Грибковый многокамерный абсцесс правой теменно-затылочной области; магнитно-резонансная томография, Т1-взвешенное изображение с контрастным усилением (б)



а



б

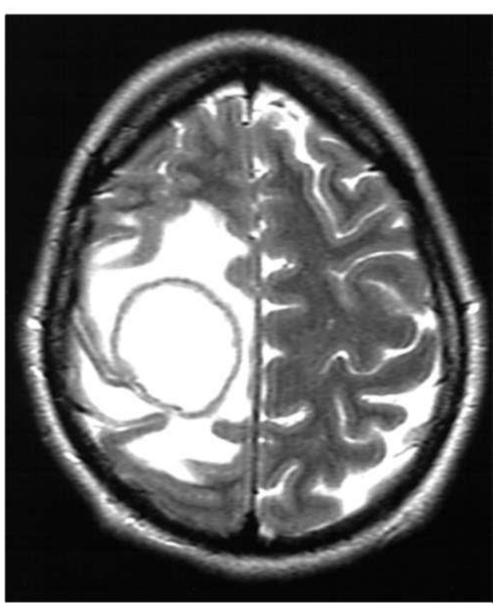


Рис. 13.9. Абсцесс правой задне-лобно-теменной области, магнитно-резонансная томография: а - Т1-взвешенное изображение; б - Т1-взвешенное изображение с контрастным усилением; в - Т2-взвешенное изображение

13.3.4. Клиническая картина

Клиническая картина при абсцессах головного и спинного мозга соответствует клинической картине объемного образования. Патогномоничных симптомов абсцесса мозга не существует. Как и при других объемных образованиях, клинические симптомы могут варьировать в широких пределах - от ГБ до развития тяжелых общемозговых симптомов с угнетением сознания и выраженных очаговых симптомов поражения мозга. Первым проявлением болезни может стать эпилептиформный приступ. При субдуральных абсцессах и эмпиеме чаще присутствуют менингеаль-ные симптомы. Эпидуральные абсцессы практически всегда ассоциируются с остеомиелитом костей черепа. Типично прогредиентное нарастание симптоматики. В части случаев оно может быть очень быстрым.

13.3.5. Диагностика

При постановке диагноза большое значение имеет тщательный сбор анамнеза. Появление и нарастание неврологических симптомов у больного с диагностированным воспалительным процессом - повод для проведения нейровизуализационного обследования.

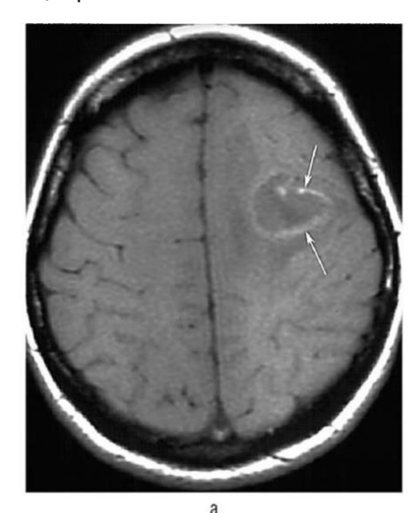
КТ. Точность диагноза абсцесса мозга при КТ зависит от стадии развития процесса. При инкапсулированных абсцессах точность диагноза приближается к 100%. Абсцесс имеет вид округлого объемного образования с четкими, ровными, тонкими контурами повышенной плотности (фиброзная капсула) и зоной пониженной плотности в центре (гной, рис. 13.10). В части случаев в полости абсцесса определяют четкий уровень жидкости. По периферии капсулы видна зона отека. При введении контрастного вещества оно накапливается в виде тонкого кольца, соответствующего фиброзной капсуле с небольшой прилежащей зоной глиоза. При повторении КТ через 30-40 мин накопление контрастного вещества не определяется.

Диагностика в более ранних стадиях менее надежна. В стадии раннего энцефалита (1-3-и сутки) при КТ выявляют зону сниженной плотности, часто неправильной формы. При введении контрастного вещества его накопление происходит неравномерно, преимущественно в периферических отделах очага, но иногда и в его центре.

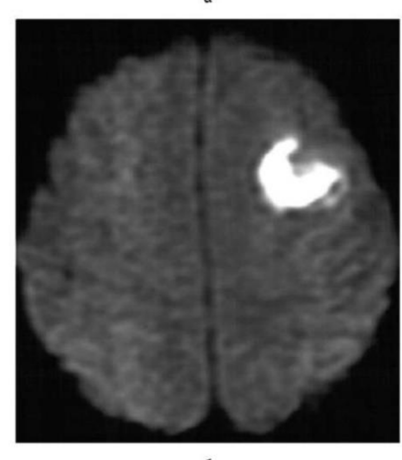
В стадии позднего энцефалита (4-9-е сутки) контуры очага становятся более ровными и округлыми, а накопление контрастного вещества по периферии очага - более интенсивным и равномерным. Рентгеновская плотность центральной зоны очага непосредственно после введения контрастного вещества не изменяется, но при повторной КТ через 30-40 мин можно обнаружить диффузию контраста в центр очага, а также сохранение его в периферической зоне, что не характерно для опухолей.

При анализе компьютерной томограммы следует иметь в виду, что глюкокортикоиды, часто используемые в лечении, значительно уменьшают накопление контрастного вещества в энцефалитическом очаге.

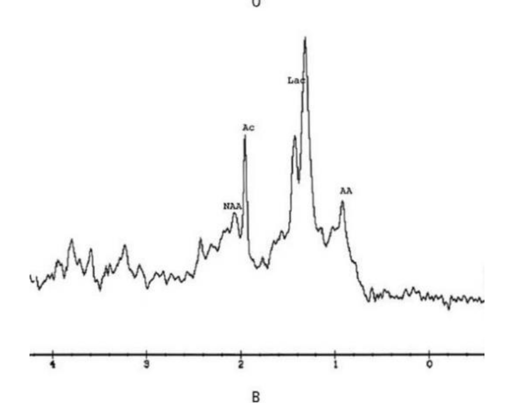
МРТ служит более точным методом диагностики абсцессов, чем КТ. Энцефалитический очаг выглядит



а



б



в

Рис. 13.10. Абсцесс левой лобной доли, неправильная форма затрудняет дифференциальную диагностику с опухолью; магнитно-резонансная томография: а - Т1-взвешенное изображение; б - режим диффузии, выявлен характерный для абсцесса сигнал высокой интенсивности; в - протонная магнитно-резонансная спектроскопия, выявлены характерные для абсцесса пики метаболитов - ацетата (Ac), лактата (Lac) и аминокислот (AA)

гипоинтенсивным на Т1- и гиперинтенсивным - на Т2-взвешенных изображениях. Инкапсулированный абсцесс на Т1-взвешенных изображениях выглядит как зона пониженного сигнала в центре и на периферии, в зоне отека, с кольцевидной зоной умеренно гиперинтенсивного сигнала между ними, соответствующей капсуле абсцесса. На Т2-взвешенных изображениях центральная зона абсцесса бывает изоили гипоинтенсивной, периферическая зона отека - гиперинтенсивной, между этими зонами прослеживается четко очерченная капсула (см. рис. 13.9).

13.3.6. Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику абсцесса следует проводить с первичными глиальными и метастатическими опухолями мозга. При сомнении в диагнозе и необходимости дифференцировки абсцесса исключительную роль играет МР-спектроскопия (дифференциальная диагностика основана на различном содержании лактата и аминокислот в абсцессах и опухолях) (рис. 13.10).

При подозрении на абсцесс мозга необходимо тщательно обследовать больного, чтобы выявить все возможные очаги воспаления, способные стать источником внутричерепного инфицирования.

Другие способы диагностики и дифференциальной диагностики абсцесса мозга малоинформативны. Лихорадка, увеличение СОЭ, лейкоцитоз, повышение содержания С-реактивного белка в крови бывают при любых воспалительных процессах, в том числе при внечерепных. Посевы крови при абсцессах мозга обычно бывают стерильными. Люмбальную пункцию в диагностике внутричерепных абсцессов сегодня не применяют в связи с низкой информативностью (в большинстве случаев воспалительный процесс в мозге бывает отграниченным и не сопровождается менингитом) и опасностью дислокации мозга.

13.3.7. Лечение

Лечение абсцессов мозга может быть консервативным и хирургическим. Способ лечения зависит в первую очередь от стадии развития абсцесса, его размера и локализации.

В стадии формирования энцефалитического очага (длительность анамнеза - до 2 нед), а также при небольших (<3 см в диаметре) абсцессах показано консервативное лечение. Обычной тактикой становится эмпирическая антибактериальная терапия. Некоторые хирурги предпочитают проведение стерео-таксической биопсии для окончательной верификации диагноза и выделения возбудителя.

Абсолютными показаниями к хирургическому вмешательству являются абсцессы, вызывающие повышение ВЧД и дислокацию мозга, а также расположенные около желудочковой системы (прорыв гноя в желудочковую систему часто может быть фатальным). При травматических абсцессах, расположенных около инородного тела,

хирургическое вмешательство также становится методом выбора, поскольку такой воспалительный процесс невозможно вылечить консервативно. Показанием к операции считают также грибковые абсцессы, хотя прогноз в этой ситуации бывает крайне неблагоприятным независимо от метода лечения.

При абсцессах, расположенных в жизненно важных и глубинных структурах (стволе мозга, зрительном бугре, подкорковых ядрах), прямое хирургическое вмешательство противопоказано. В таких случаях методом выбора может быть стереотаксический метод - пункция абсцесса и его опорожнение с однократным или повторным (через установленный на несколько суток катетер) промыванием полости и введением антимикробных препаратов.

Тяжелые соматические заболевания не считаются абсолютным противопоказанием к хирургическому вмешательству, так как стереотаксическую операцию можно выполнить под местной анестезией.
Больным в крайне тяжелом состоянии (атонической коме) любое хирургическое вмешательство противопоказано.

13.3.8. Принципы медикаментозного лечения

Эмпирическая (до получения результата посева или при невозможности идентификации возбудителя) антибактериальная терапия должна покрывать максимально возможный спектр возбудителей.

• Больным без ЧМТ или нейрохирургического вмешательства в анамнезе назначают одновременно следующие препараты:

◊ ванкомицин (взрослым - 1,0 г 2 раза в сут в/в; детям - 15 мг/кг 3 раза в сут) в сочетании с цефалоспорином III поколения (например, цеф-триаксоном (взрослым 4,0 г в сут в/в в 2 введения; детям 100 мг/кг в сут в/в в 2 введения; или цефотаксимом взрослым до 12 г в сут в/в в 4 введения; детям 300 мг/кг в сут в/в);

◊ назначение метронидазола обосновано только при высоком риске анаэробной инфекции, в первую очередь при проникающей ЧМТ (взрослым - 30 мг/кг в сут на 2-4 введения; детям - 10 мг/кг 3 раза в сут).

• Больным с посттравматическими абсцессами вместе с ванкомицином (взрослым - 1,0 г 2 раза в сут в/в; в некоторых случаях доза может быть увеличена до 3,0 г/сут; детям - 15 мг/кг 3 раза в сут) назначают цефепим (взрослым 6,0 г в сут в/в в 3 введения; детям 150 мг/кг в сут в 3 введения) или цефтазидим, или меропенем с метро-нидазолом.

• Больным после нейрохирургического вмешательства с нозокомиальной инфекцией назначают ванкомицин (взрослым - 1,0 г 2 раза в сут в/в; детям - 15 мг/кг 3 раза в сут) с меро-пенемом (взрослым 2,0 г 3 раза в сут в виде продленной инфузии, детям 120 мг/кг в сут в 3 введения).

• У больных с иммунодефицитом (кроме ВИЧ-инфекции) наиболее вероятным возбудителем абсцесса мозга бывает *Cryptococcus neoformans,* реже *Aspergillus* spp. или *Candida* spp. Назначают амфотерицин В в дозе 0,5-1,0 мг/кг в сут внутривенно или липосомальный амфотерицин В -
3 мг/кг в сут в/в с постепенным повышением дозы до 15 мг/кг в сут. Курс лечения может занимать несколько месяцев.

• У больных с ВИЧ наиболее вероятным возбудителем абсцесса мозга является *Toxoplasma gondii,* в связи с этим для эмпирической терапии таких состояний применяют:

◊ пириметамин 200 мг однократно в 1-й день, далее 50 мг/сут внутрь (при массе тела мене 60 кг) или 75 мг в день внутрь (при массе тела 60 кг и более) с лейковорином 10-20 мг в день внутрь и сульфадиазином 1000 мг/сут внутрь (при массе тела менее 60 кг) или 1500 мг/сут (при массе тела 60 кг и более) в течение не менее 6 нед;

◊ *или* пириметамин + сульфадоксин (пириметa-мин 25 мг / сульфадоксин 500 мг) из расчета 200 мг пириметамина (8 таблеток однократно) в 1-й день, затем 50-75 мг в сут внутрь или в/в с лейковорином 10-20 мг в сутки внутрь не менее 6 нед;

◊ *или* ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + три-метоприм) из расчета по триметоприму 5 мг/ кг/сут внутривенно или внутрь, разделить на 2 приема [при массе тела 60 кг назначают по 4 стандартных таблетки или ампулы (80 мг триметоприма и 400 мг сульфаметоксазола) 2 раза в сутки в течение не менее 6 нед].

Поддерживающая терапия (для профилактики рецидивов заболевания) - пириметамин 25-50 мг в сутки внутрь с сульфадиазином 2-4 мг/сут внутрь (разделить на 2-4 приема) и лейковорином 10-20 мг в день внутрь; *или* триметоприм/сульфаметоксазол 80/400 по 2 таблетки 2 раза в сут.

Если получена культура возбудителя, лечение изменяют с учетом антибиотикограммы для выделенного патогена. При стерильном посеве продолжают эмпирическую антибактериальную терапию.

Продолжительность специфической антибактериальной терапии составляет не менее 4-6 нед, после чего целесообразно назначить пероральные антибактериальные препараты еще на 4-6 нед.
Применение глюкокортикоидов приводит к уменьшению выраженности и более быстрому обратному развитию фиброзной капсулы абсцесса. При адекватной антибактериальной терапии это приводит к более быстрому обратному развитию процесса, но, с другой стороны, при неадекватной антимикробной терапии истончение капсулы может вызвать распространение содержимого абсцесса с большим количеством патогенов за пределы первичного очага. В связи с этим использование

глюкокортикоидов в терапии абсцесса оправдано лишь при нарастающем отеке и дислокации мозга.

13.3.9. Хирургическое лечение

Основным методом лечения большинства внутри-мозговых абсцессов в настоящее время служит простое или приточно-отточное дренирование. Суть метода заключается в установке в полость абсцесса катетера, через который осуществляют эвакуацию гноя и введение растворов. При возможности в полость на несколько суток устанавливают второй катетер меньшего диаметра, через него проводят инфузию раствора для промывания. Обычно используют 0,9% раствор натрия хлорида, эффективность добавления к нему антибактериальных препаратов не доказана, хотя возможно местное введение стерильных антисептических растворов на основе хлоргексидина биглюконата, фенок-сиэтанола и др. Дренирование абсцесса подразумевает обязательную системную антибактериальную терапию (сначала эмпирическую, затем - с учетом чувствительности выделенного патогена к антибиотикам).

Альтернативным методом служит стереотаксиче-ская аспирация содержимого абсцесса без установки дренажа. Достоинство метода - меньший риск вторичного инфицирования и более снисходительные требования к квалификации медицинского персонала (контроль за функционированием приточно-отточ-ной системы требует специальных знаний и пристального внимания). Однако при использовании этого метода приблизительно в 70% случаев возникает необходимость в повторных аспирациях.
При множественных абсцессах в первую очередь дренируют очаг, наиболее значимый в клинической картине или наиболее опасный в отношении осложнений (дислокации мозга, прорыва гноя в желудочковую систему и т.д.).

При субдуральных абсцессах или эмпиеме применяют дренирование, приточно-отточную систему не используют.

Операции тотального удаления абсцесса вместе с капсулой, без вскрытия последней, в настоящее время применяют редко в связи с высокой травматично-стью. Исключения составляют грибковые и нокарди-озные (вызванные *Nocardia asteroides,* реже *Nocardia brasiliensis)* абсцессы, развивающиеся у больных с иммунодефицитом. Радикальное удаление абсцессов в таких ситуациях несколько улучшает выживаемость.

Хирургическое лечение эпидуральных абсцессов такое же, как при остеомиелите.

13.3.10. Прогноз

Прогноз при **абсцессах мозга** зависит от многих факторов. Большое значение имеет выделение возбудителя и определение его чувствительности к антибактериальным препаратам, что позволяет проводить направленную этиотропную терапию. Важную

роль в исходе заболевания играют реактивность организма, количество абсцессов, своевременность и адекватность комплексных лечебных мероприятий.

Летальность при абсцессах мозга составляет около 10%, инвалидизация - около 50%. Почти у трети выживших больных развивается эпилептический синдром.

Субдуральные эмпиемы прогностически менее благоприятны, чем абсцессы мозга, поскольку отсутствие границ гнойного очага свидетельствует либо о высокой вирулентности возбудителя, либо о крайне низкой сопротивляемости больного. Летальность при субдуральных эмпиемах составляет около 50%. При грибковых эмпиемах у иммунодефицитных больных она приближается к 100%.

Эпидуральные абсцессы и эмпиемы обычно имеют благоприятный прогноз. Инфекция практически никогда не проникает через неповрежденную ТМО, и санация остеомиелитического очага позволяет ликвидировать эпидуральную эмпиему.

Список литературы

1. Древаль О.Н., Кузнецов А.В., Кравчук А.Д. Субдуральная эмпиема // Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. В 3-х ч. Т. 3; ч. 2. М.: Медицина. 2004. С. 301-303.

2. Кравчук А.Д., Потапов А.А., Лихтерман Л.Б. Абсцессы головного мозга // Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. В 3 т. Т. 3; ч. 2. М.: Медицина, 2004. С. 290-300.

3. Дифференциальная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей / под ред. Г.А. Акимова, М.М. Одинака. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: Гиппократ, 2001. 664 с.

4. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы. Руководство для врачей многопрофильных стационаров. СПб.: Элби-СПб, 2005. 447 с.

5. Verma A. Infections of the Nervous System // Bradley W.G. et al. Neurology in Clinical Practice. The Neurological Disorders. 4th edition. Butterworth Heinemann. Philadelphia, 2004. Vol. 2. P. 1473-1630.

6. Ellison David, Love S. et al. Neuropathology. A reference text of CNS pathology. Mosby. 2nd edition. Edinburgh, Tokyo, 2004. P. 273-388.

7. Greenberg M.S. Handbook of neurosurgery. Thieme, 2010. P. 342-393.

8. Brouwer M.C., Coutinho J.M., van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. Neurology. 2014. Vol. 82, N 9. P. 806-813. doi:10.1212/WNL.0000000000000172

13.4. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

А.Н. Бойко

ВИЧ-инфекция может протекать в виде латентного вирусоносительства или СПИД. В МКБ-10 ВИЧ-инфекция включена под рубрикой B22. СПИД - конечная стадия ВИЧ-инфекции, в МКБ-10 отнесен к рубрике B24.

Первый случай СПИДа был описан в мае 1981 г. в США, с этого времени ВИЧ-инфекция приобрела характер глобальной эпидемии. В истории человечества не было столь массовой пандемии, резвившейся в столь короткое время. Наибольшее количество инфицированных сейчас проживает в Африке и Америке, растет их число и в России. С 2000 г. действует специальная программа ООН по ВИЧ/СПИД - ЮНЭЙДС, систематизирующая организацию помощи больным во всем мире. СПИД является конечной стадией ВИЧ-инфекции. Первый случай СПИД был описан в мае 1981 г. в США, с этого времени инфекция ВИЧ приобрела характер глобальной эпидемии. В настоящее время СПИД занимает третье место в мире среди причин смертей, уступая только сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям.

13.4.1. Этиология и патогенез

Ретровирус ВИЧ передается только от человека к человеку и нестоек во внешней среде. Он практически полностью инактивируется при 56 °C, кипячении, воздействии дезинфицирующих средств. Вирус обнаружен в крови, ЦСЖ, грудном молоке, секретах желез и биоптатах различных тканей больных.

Доказанными являются четыре основных способа передачи ВИЧ.

• *Половой путь*. Данный путь инфицирования, особенно при гомосексульных половых контактах, преобладал на ранних стадиях развития пандемии и связан с микротравмами слизистых оболочек. Все большее значение приобретает заражение при гетеросексуальных половых контактах, причем мужчины и женщины заражаются с одинаковой частотой.

• *Парентеральный путь* - заражение ВИЧ происходит при повторном использовании загрязненных инфицированной кровью медицинских инструментов, чаще всего при многократном использовании наркоманами игл и шприцев. Возможно заражение медицинского персонала при случайных уколах и порезах загрязненными инструментами.

• *Гемотрансфузионный путь* (инфицирование при переливании крови и ее компонентов) имел значение исключительно на ранних этапах развития пандемии. В конце 1980-х гг. во всем мире установлен обязательный контроль препаратов крови на присутствие вирусного материала, и данный путь передачи практически потерял значение. ВИЧ может передаваться также с органами и тканями, используемыми для трансплантации.

• *Вертикальный путь* передачи ВИЧ от инфицированной матери к ребенку. Ребенок может быть инфицирован пре- (трансплацентарно), интра- и постнатально, с молоком матери. Вероятность передачи ВИЧ составляет почти 30%.

Вирус СПИДа был описан в 1983 г. одновременно во Франции в институте им. Л. Пастера (в лаборатории Л. Монтанье) и в США (в лаборатории Р. Галло). Данный вирус из группы ретровирусов относится к возбудителям медленных инфекций и обладает очень высокой вариабельностью. Мутационная активность его в 5 раз выше, чем у вируса гриппа. В настоящее время описано несколько основных типов и десятки подтипов ВИЧ. Наиболее распространен ВИЧ первого типа (ВИЧ-1) подтипа С. Вирион имеет сферическую форму с диаметром 100-140 нм. В качестве генетического материала вирус содержит рибонуклеиновую кислоту (РНК) из 9 генов (3 структурных гена и 6 регуляторных генов), которая легко встраивается в геномный материал клетки человека с помощью специального вирусного фермента - обратной транс-криптазы (ревертазы). Вирус имеет еще два фермента - интегразу (эндонуклеазу) и протеазу. Наиболее распространенный тип, ВИЧ-1, состоит из наружной (суперкапсидной) оболочки, представленной двойным слоем липидов и встроенных гликопротеинов, и внутреннего, белкового капсида. Оболочка капсида состоит из белка с молекулярной массой 24 кДа (р24).
Внутри нее расположены 2 нити РНК, 2 небольших белка, связывающих молекулы РНК, и 3 фермента вируса. Между капсидом и оболочкой расположен матриксный белок с молекулярной массой 17 кДа (р17). Капсид вместе с этим белком часто называют сердцевиной (cor) вируса. Два белка оболочки вируса имеют молекулярную массу 41 кДа (gp41) и 120 кДа (gpl20). Эти белки - основные антигены и рецепторы вируса. Именно gpl20 связывается с рецептором CD4 на поверхности Т-хелперов и других клеток, проникая затем внутрь. Ко всем белкам вируса в организме человека вырабатываются специфические антитела, наиболее активно - к gpl20. Данный белок имеет вариабельный участок из 35 аминокислот, получивший название «V-3-петля», к которому образуется до 95% всех антител. Белок вируса gpl20 может в последующем экспрессироваться на поверхности инфицированной клетки, вызывая ее аутоиммунное поражение. Вторая, вспомогательная по значению, группа рецепторов, используемых вирусом для проникновения в клетку, - хемокиновые рецепторы, в частности CXCR4-, CCR2- и CCRS-рецепторы.

Наряду с генетическими типами и подтипами ВИЧ имеет различные варианты (изоляты) в зависимости от фенотипических особенностей. Так, в зависимости от активности репликации выделяют высокоактивные (высокоинфекционные) и слабо реплицирующие варианты, а в зависимости от особенностей цитопа-тического действия - образующие и не образующие многоядерные клетки (синцитий). Наиболее быстро прогрессирует иммунодефицит под воздействием активно реплицирующих вирусов, способных индуцировать образование синцития.

После проникновения вируса в организм он связывается с поверхностью клетки-мишени. Адгезия ВИЧ происходит при формировании связи между gpl20 вируса и CD4-рецептором на поверхности клетки (лимфоциты или клетки нервной системы). Затем посредством белка gp41 вирус проникает в клетку путем эндоцитоза при слиянии мембран вириона и клетки-мишени. Этот же белок отвечает за образование синцития. Как уже отмечалось, часть инфицированных клеток под влиянием вируса сливаются, становясь гигантскими и многоядерными. Такие клетки, как правило, погибают через 3-7 дней после своего формирования, выбрасывая огромное количество вирусного материала.
Под влиянием протеаз клетки оболочки капси-да вируса разрушаются, и его генетический материал и ферменты попадают в цитоплазму. Вирус-специфическая копия дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вирусного генома синтезируется с помощью обратной транс-криптазы, используя в качестве матрицы вирусную РНК и материал клетки-донора. В ядре клетки ДНК провируса может приобретать кольцевую форму под влиянием фермента интегразы. Затем происходит интеграция провирусной ДНК в генетический материал клетки. Данный процесс часто не нарушает способность клетки синтезировать белки (латентное вирусоносительство).

В результате дополнительных внешних воздействий (возможно, других инфекций) происходит активация транскрипции с провирусной ДНК и последующая трансляция белков вируса с формированием огромного количества новых вирионов. При этом на синтез вирусных частиц расходуется весь биоматериал инфицированной клетки. Дочерние вирионы высвобождаются из клетки при ее цитолизе. Однако не у всех носителей ВИЧ развивается СПИД, хотя все они составляют группу риска. Латентный период вирусоносительства (инкубационный период) может быть как коротким (несколько недель), так и очень длительным (более 10 лет). Механизмы поддержания вирусоносительства, как и причины активации вируса, до конца не изучены. ВИЧ тропен в первую очередь к клеткам иммунной и нервной системы, имеющим CD4-рецептор, хотя возможно и прямое поражение других клеток. Решающий фактор - плотность CD4-рецепторов на поверхности клетки. Наиболее высока она у Т-лимфоцитов-хелперов. Именно поэтому ранняя стадия ВИЧ-инфекции характеризуется активной репликацией вируса в лимфоидной ткани (лимфоузлах), где наиболее высока концентрация инфицированных клеток. В то же время неактивная клетка экспрессирует CD4-рецептор существенно меньше и его плотность ниже, что уменьшает вероятность инфицирования. Большое значение имеет состояние иммунной системы в целом, что связано как с предшествующими токсическими и инфекционными воздействиями на данный организм, так и с генетическими особенностями функционирования иммунитета данного индивида. В связи с этим многие авторы относят СПИД к так называемым болезням цивилизации. Вероятность длительного вирусоносительства повысилась после внедрения схем высокоактивной

анти-ретровирусной терапии (ВААРТ), существенно увеличивших длительность жизни пациентов со СПИДом.

Повреждающий эффект ВИЧ связан с цитопатиче-ским и дисрегулирующим влиянием. Цитопатический эффект обусловлен в первую очередь прямым цитолизом инфицированных клеток при лавинообразном синтезе компонентов вируса или при образовании синцития. Возможно индуцированное вирусом нарушение синтеза белков и рецепторов клеточной мембраны, необходимых для нормального функционирования клетки, что стимулирует механизмы апоп-тоза. ВИЧ-инфицированные макрофаги продуцируют повышенное количество цитокинов ФНО-α и ИЛ-1, также стимулирующих апоптоз. Антитела, вырабатываемые к вирусному белку gpl20, который появляется на поверхности инфицированных клеток, действуют как аутоантитела, повреждая клетку. Возможны анти-телозависимый и антителонезависимый механизмы клеточного цитотоксического повреждения инфицированных клеток (в том числе $CD8^+$-лимфоцитов), а также цитопатическое действие естественных киллеров (NK-клеток). Уменьшение количества Т-хелперов приводит к ослаблению противовирусного, противо-микробного и противоопухлевого иммунитета.

Проявления ВИЧ-инфекции во многом связаны и с нарушением иммунорегуляции - дезорганизации клеточного и гуморального иммунитета. Т-хелперы осуществляют координацию и стимуляцию пролиферации и дифференцировки всех клеток иммунной системы. Похожая дезорганизация наблюдается и в нервной системе. Недостаток или изменение активности Т-хелперов при их нормальном количестве приводит к нарушению иммунного ответа на многие вирусы, бактерии, простейших, которые при отсутствии ВИЧ-инфекции являются условно-патогенными. Дисрегуляция в работе иммунитета проявляется наряду с иммунодефицитом также срывом толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам). Развитию аутоиммунных реакций способствует и поликлональная активация гуморального иммунитета (В-лимфоцитов).

Состояние самой инфицированной клетки имеет большое значение в активности репликации вируса. ВИЧ-инфицированные клетки подразделяются на продуценты и хранители инфекции. Оба типа таких клеток выявлены в ткани мозга ВИЧ-инфицированных больных. Продуценты активно вырабатывают вирусные частицы, участвуя в распространении инфекции. Наиболее активные продуценты ВИЧ в ткани мозга - моноциты и микроглия, трансформированные в макрофаги. Хранители - резервуар ВИЧ, могут быть выявлены только высокочувствительными методами определения фрагментов ВИЧ, в первую очередь некоторых регуляторных генов и белков. Наличие таких клеток доказывает, что репликация вируса может быть остановлена самой клеткой на различных стадиях развития вируса, включая проникновение, обратную транскрипцию, транспорт РНК, трансляцию на провирусную

ДНК и созревание вириона. Среди хранителей ВИЧ в ткани мозга большинство составляют астроциты. Изменение окружения клетки, в частности повышение содержания цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1Р), может реактивировать клетку и перевести ее из хранителя в продуцента.

13.4.2. Патоморфология

При патоморфологическом исследовании поражения нервной системы выявляются у более 90% умерших от СПИДа. Механизмы повреждения нервной ткани при ВИЧ-инфекции разнообразны. Непосредственное воздействие вируса связано с биохимическими изменениями в зараженных клетках и развитием аутоиммунных реакций. Как было отмечено выше, ВИЧ тро-пен в первую очередь к клеткам иммунной и нервной системы, особенно к микроглии. Среди патологических механизмов прямого поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции отмечают непосредственное нейроток-сическое влияние вируса, в особенности на глиальные клетки, а также патологические реакции, обусловленные цитотоксическими Т-лимфоцитами, противомозго-выми аутоантителами и продукцией инфицированными клетками нейротоксических веществ. В ткани головного мозга выявляются синцитии из бывших макрофагов, микроглиальных клеток, лимфоцитов и моноцитов, проникших в ткань головного мозга через ГЭБ, содержащие ВИЧ. Сначала мигрируют обычные Т-лимфоциты и моноциты, несущие ВИЧ (гипотеза троянского коня), которые затем трансформируются в продуцентов вируса. Возможно, ВИЧ проникает и в эндотелиальные клетки, входящие в состав ГЭБ, используя слабо экспресси-руемый на них CD4-рецептор и рецепторы хемокинов.
Трансформированные гигантские многоядерные клетки из бывших макрофагов и микроглии, продуцирующие огромное количество ВИЧ, окружают нейроны и нарушают их работу. Инфицированные макрофаги, лимфоциты и микроглия вырабатывают большое количество нейротоксических веществ (ФНО-α, свободные радикалы, протеазы). Аутоиммунные реакции вызывают разрушение миелина белого вещества головного мозга (вторичная демиелинизация). Нарушения межнейрональной передачи могут развиваться и при отсутствии прямого цитопатического влияния вируса. В частности, белки ВИЧ оказывают прямое токсическое влияние на глутоматэргические нейроны. Это связано с повреждением астроцитов и микроглии, что препятствует захвату и нейтрализации глутамата и ведет к избыточному его накоплению в межклеточном пространстве, перевозбуждению глутаматных рецепторов нейронов и, как следствие, к их гибели. Доказано прямое повреждающее действие gpl20 ВИЧ на нейроны, особенно допаминергиче-ские, связанное со стимуляцией апоптоза. Также возможно повреждение ГЭБ и повышенная миграция воспалительных клеток в ткань головного мозга, что приводит к развитию аутоиммунного воспаления. При ВИЧ-инфекции выявлены нарушения взаимодействия между клетками нервной системы, сходные с расстройствами в иммунной системе.

Многие неврологические проявления СПИДа связаны с воспалительными аутоиммунными реакциями, как, например, ПНП, асептический менингит, ВИЧ-энцефалопатия. Уровень локальной продукции про-воспалительных цитокинов, таких как ФНо-α, ИЛ-1 и γ-интерферон, непосредственно связан с тяжестью когнитивных и двигательных нарушений.

Морфологически прямое поражение головного мозга ВИЧ приводит к развитию подострого гиганто-клеточного энцефалита с участками демиелинизации. В ткани головного мозга выявляются макрофаги с большим содержанием вируса. Наличие гигантских многоядерных клеток (синцития) и стало причиной обозначения данного энцефалита как гигантокле-точного (многоочагового). Для гигантоклеточного энцефалита также характерно наличие в ткани головного мозга микроглиальных узелков, периваскуляр-ных инфильтратов и зон демиелинизации. Очаговые изменения чаще выявляются в белом веществе больших полушарий, мозолистом теле, стволе мозга, что обусловливает необходимость дифференциальной диагностики с демиелинизирующими заболеваниями. В отличие от последних при нейроСПИДе очаговые изменения также часто регистрируются в области подкорковых ядер. Многоядерные клетки локализуются и в коре больших полушарий, особенно часто в лобных и височных долях, а также в мозжечке. В то же время характерно несоответствие тяжести клинических проявлений заболевания степени патоморфологических изменений. У многих больных с отчетливыми клиническими проявлениями ВИЧ-ассоциированной деменции патоморфологически могут наблюдаться только побледнение миелина и слабовыраженный центральный астроглиоз. Это позволяет сделать вывод, что нарушения функции нервной системы при прямом поражении ВИЧ связаны с гибелью нейронов, но не столько за счет прямого повреждения, сколько из-за локального действия различных нейротокси-ческих факторов. На фоне широкого использования активной антиретровирусной терапии, в том числе схем ВААРТ, ВИЧ-инфекция становится хронической, а частота ВИЧ-энцефалопатии повышается и определяет прогноз данных больных.

Важный дополнительный механизм - повреждение эндотелия сосудов головного мозга как при развитии вторичного васкулита, так и при локализации узлов саркомы Капоши в сосудах головного мозга. Частота геморрагических и ишемических инсультов у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом значительно выше, чем в общей популяции.

При сочетании инфицирования ВИЧ и вирусом JC наблюдается ПМЛ, характеризующаяся разлитыми очагами демиелинизации, преимущественно в пери-вентрикулярных областях.

13.4.3. Клинические проявления и диагностика ВИЧ-инфекции

Течение ВИЧ-инфекции в целом разделяют на три стадии. Первая стадия - инкубации. Ее длительность очень индивидуальна, от нескольких недель до нескольких лет. Вторая

- первичных проявлений, включает три фазы: 2А - острая лихорадочная фаза; 2Б - бессимптомная фаза; 2В - персистирующая генерализованная лимфоаденопатия. Острая реакция на попадание вируса проявляется лихорадкой, лимфо-аденопатией, иногда тонзиллитом (мононуклеозопо-добный синдром), эритематозно-макулопапулезной сыпью, миалгиями и артраглиями. Неврологические проявления на этой стадии ограничиваются асептическим менингитом и полинейропатией. Вирусный материал может быть выявлен методами иммуно-блота, иммунофлюоресценции и ПЦР. Острая стадия часто переходит в бессимптомное вирусоноситель-ство. При этом человек чувствует себя здоровым, но является источником инфекции. Реже после острой фазы развивается персистирующая генерализованная лимфоаденопатия, которая может длиться несколько лет. Третья стадия - вторичных заболеваний, также включает три фазы. Фаза 3А характеризуется потерей веса более 10%, наличием грибковых, вирусных или бактериальных поражений кожи и слизистых, возможны повторные фарингиты и синуситы. Во время фазы 3Б потеря веса превышает 10%, на протяжении не менее месяца отмечаются диарея и лихорадка, имеются повторные или хронические вирусные, бактериальные, грибковые и протозойные поражения внутренних органов, локализованная саркома Капоши, иногда туберкулез легких, волосистая лейкоплакия. В фазу 3В развиваются кахексия, генерализованные вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные и паразитарные заболевания, в том числе кандидоз пищевода, пневмонии, внелегочный туберкулез и другие тяжелые инфекционные поражения, диссемини-рованная саркома Капоши, карциномы, лимфомы. Четвертая стадия характеризуется как терминальная. Поражения ЦНС могут выявляться на всех стадиях, но чаще - во время 3В фазы и на 4-й стадии.
С 1993 г. используется классификация ВИЧ-инфекции Центра по контролю и предупреждению заболеваний (Centers for Disease Control and prevention, CDC), которая включает не только клинические проявления, но и уровень $CD4^+$-лимфоцитов крови. Клинические проявления ВИЧ-инфекции разделены на 3 категории, в каждой по 3 стадии в зависимости от уровня $CD4^+$-лимфоцитов крови.

По данному показателю выделяют 3 стадии:

• со снижением уровня $CD4^+$-лимфоцитов крови до 500 в 1 мкл;

• со снижением уровня $CD4^+$-лимфоцитов крови от 200 до 499 в 1 мкл;

• со снижением уровня $CD4^+$-лимфоцитов крови менее 200 в 1 мкл.

Категория А - бессимптомная, острая, может проявляться увеличением лимфатических узлов более 1 см в диаметре в двух не связанных между собой анатомических регионах (за исключением паховых лимфатических узлов).

Категория В - манифестная, включает ряд инфекционных проявлений иммунодефицита, диарею и/ или лихорадку в течение не менее 1 мес, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру и периферическую ПНП.

Категория С включает индикаторные состояния, указывающие на наличие СПИДа, включая саркому Капоши и лимфому головного мозга у лиц моложе 60 лет, прочие лимфомы (не относящиеся к лимфогранулематозу), тяжелые герпетические и циотомегаловирусные поражения, туберкулез, атипичный микобактериоз, гистоплазмоз и другие инфекционные заболевания, токсоплазмоз ЦНС, а также ВИЧ-ассоциированную энцефалопатию.

Специфические методы выявления ВИЧ подразделяют на предварительные (скриннинговые) и подтверждающие. Предварительные методы включают иммуноферментный анализ на выявление специфических антител к ВИЧ и иммуноблоттинг. Антитела к ВИЧ появляются у 95% инфицированных на ранних стадиях инфекции и 50% в более поздние сроки, на стадии СПИДа. Тест имеет высокую чувствительность, но относительно малую специфичность - до 5% ложноположительных результатов. Более чувствительный иммуноблоттинг проводится на выявление антител к нескольким белкам вируса. Результаты иммуно-блоттинга оцениваются как положительные, отрицательные и сомнительные. Отрицательным считается результат, когда не выявлены антитела ни к одному из белков вируса. При получении положительных результатов проводится повторный подтверждающий анализ. При подтверждении положительного результата больному сообщается о том, что он инфицирован ВИЧ. Как правило, используют одновременно несколько тест-систем, различающихся по составу антигенов ВИЧ.

Подтверждающими методами также являются метод выделения и индентификации ВИЧ (ВИЧ-культура), проводимый в специализированных лабораториях. В клинической практике данный метод используется редко, однако характеризуется высокой специфичностью. Наиболее часто он применяется у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, так как антитела к ВИЧ могут быть получены новорожденным и от матери и не свидетельствовать о наличии заболевания. Более активно внедряется другой высокоспецифичный метод - ПЦР, позволяющий выявить генетический материал ВИЧ. Этот метод также часто используется для оценки эффективности противовирусного лечения (определение уровня вирусной нагрузки). Однако чувствительность ПЦР как метода диагностики ВИЧ-инфекции составляет около 98%, часто отмечаются ложноположительные и ложноотрицательные результаты

13.4.4. Клиническая картина и диагностика поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции (нейроСПИД)

НейроСПИД - общее название клинических проявлений поражений нервной системы, развивающееся у больных с ВИЧ-инфекцией. Выделяют две группы неврологических проявлений, связанных с ВИЧ-инфекцией. Первая группа - следствие прямого поражения нервной системы ретровирусом. В настоящее время в мире проживает более 50 млн инфицированных ВИЧ и по крайней мере 60% из них имеют

специфические симптомы повреждения нервной системы, от минимальных КН и легких сенсорных полинейропатий до тяжелой деменции. Вторая группа включает патологические состояния, являющиеся следствием иммунодефицита. Это оппортунистические (вторичные или параллельные) инфекции с поражением центральной и ПНС, саркома Капоши с локализацией в ткани мозга, первичные лимфомы ЦНС. У более половины больных со СПИДом головной и спинной мозг являются объектом инфекционных и онкологических заболеваний на фоне иммунодефицита. Многие заболевания развиваются при сочетанном патогенном влиянии ВИЧ и других инфекционных агентов (коинфекция). В более 30% случаев неврологические проявления являются первыми симптомами перехода из латентного вирусо-носительства ВИЧ к клинике СПИДа.

13.4.4.1. ПЕРВИЧНОЕ ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Предложен ряд клинических классификаций первичных поражений нервной системы при ВИЧ-инфекции, которые в последнее время дополняются из-за полиморфизма клинической картины нейро-СПИДа на фоне внедрения ВААРТ.

ВИЧ-ассоциированный познавательно-двигательный комплекс

В этот комплекс входят три симптомокомплек-са - ВИЧ-ассоциированная деменция, ВИЧ-ассоции-рованная миелопатия и ВИЧ-ассоциированные минимальные познавательно-двигательные расстройства.

ВИЧ-ассоциированная деменция. Часто обозначается также как ВИЧ-энцефалопатия. Больные с этими расстройствами страдают прежде всего от нарушений познавательной способности. Встречается у более 60% больных СПИДом, в 25% - еще до развития отчетливой клинической картины СПИДа. У этих больных доминируют КН, прогрессирующие до уровня деменции субкортикального типа (точнее, подкорко-во-лобного типа), которая характеризуется замедлением психомоторных процессов, невнимательностью, снижением памяти, нарушением процессов анализа информации, что затрудняет работу и повседневную жизнь больных. Чаще это проявляется забывчивостью, медлительностью, слабостью концентрации внимания, затруднениями при счете и чтении. Это сочетается с эмоционально-поведенческими нарушениями, может наблюдаться депрессия, дисфория, апатия, ограничение мотиваций и заторможенность. В редких случаях болезнь может проявляться аффективными расстройствами (психозом) или приступами. На начальных стадиях слабоумие выявляется только при нейропси-хологическом тестировании. В последующем деменция быстро прогрессирует до тяжелого состояния, нарушения ориентации и спутанности сознания, в финальной стадии - акинетический мутизм.

При исследовании ЦСЖ у более трети больных может выявляться плейоцитоз (не более 50 клеток в 1 мкл), незначительное повышение содержания белка, повышение уровня IgG. При ЭЭГ часто регистрируются медленные волны в δ- и θ-диапазоне, редко -

парок-сизмальная активность. По данным КТ может выявляться атрофия мозга, а при МРТ - помимо атрофии и мультифокальные очаговые изменения, гиперинтенсивные на Т2-взвешенных изображениях, иногда симметричные, без масс-эффекта и не накапливающие парамагнитное контрастное вещество. При подозрении на ВИЧ-инфекции необходимо использовать чувствительные методы иммунного блотинга и ПЦР.

ВИЧ-ассоциированная миелопатия. Это частый симптомокомплекс из-за поражения спинного мозга при ВИЧ-инфекции и встречается у 20% больных. Патологический процесс чаще локализуется на уровне грудных сегментов спинного мозга и характеризуется образованием полостей (вакуолей), вероятно связанных с набуханием миелина. При этом преобладают двигательные расстройства, преимущественно в нижних конечностях (нижний парапарез). Отмечается значительное снижение силы в ногах, повышение мышечного тонуса по спастическому типу, атаксия, нарушения тазовых функций до недержания мочи и кала. Так как вакуольная миелопатия обычно развивается уже на развернутых стадиях СПИДа, она часто сочетается с ВИЧ-энцефалопатией. Поэтому у таких больных часто выявляются и расстройства познавательной деятельности, однако слабость в ногах и нарушения походки выступают на первый план. Двигательные расстройства могут затрагивать не только нижние, но и верхние конечности. Возможны нарушения чувствительности по проводниковому типу. Миелопатия носит скорее диффузный, а не сегментарный характер, поэтому, как правило, не отмечается «уровня» двигательных и чувствительных расстройств. В ЦСЖ отмечаются неспецифические изменения в виде пле-оцитоза, повышение содержания общего белка, возможно выявление ВИЧ. На МРТ выявляются атрофия спинного мозга и области усиления сигнала на Т2-взвешенных изображениях. Дифференциальный диагноз следует проводить в первую очередь с фуни-кулярным миелозом на фоне дефицита витамина B_{12} и миелитами другого генеза.

ВИЧ-ассоциированные минимальные познавательно-двигательные расстройства. Этот синдромокомплекс включает наименее выраженные

нарушения, выявляемые практически у всех больных СПИДом. Характерные клинические симптомы и изменения нейропсихологических тестов аналогичны таковым при деменции, но в гораздо меньшей степени. Часто наблюдаются забывчивость, замедление мыслительных процессов, снижение способности концентрировать внимание, нарушение походки, иногда неловкость в руках, изменения личности с ограничением мотивации. На этих стадиях КН могут выявляться только с помощью специальных нейро-психологических тестов.

Другие и ассоциированные поражения, связанные с прямым действием ВИЧ

Острый асептический менингит или менингоэнце-фалит возникает сразу после инфицирования и связан с аутоиммунными реакциями при первичном ответе на антигены вируса, еще до развития иммунодефицита. Этот серозный менингит проявляется симптомами острого воспаления оболочек (умеренно выраженный общемозговой и менингеальный синдромы), иногда с поражением ЧН и транзиторной энцефалопатией. Это может сочетаться с повышением температуры тела, астеническими проявлениями. Клинические проявления обычно регрессируют самостоятельно в течение 1-4 нед.

Диагноз устанавливается только при сочетании описанных симптомов с мононуклеарным плеоцито-зом, превышающим 5 клеток на 1 мм^3. В ЦСЖ могут выявляться антитела к компонентам ВИЧ, повышенный уровень Ig. В редких случаях развивается менин-гоэнцефалит, начинающийся с эпилептических припадков и нарушений сознания вплоть до комы. При этом может выявляться лимфоаденопатия, макуло-папулезная сыпь, спленомегалия. Развитие менинго-энцефалита связывают с диффузным аутоиммунным воспалением и генерализованным васкулитом. При этом в УСЖ определяются неспецифические воспалительные изменения, томографические методы не выявляют отчетливых очаговых изменений.

ВИЧ-ассоциированные симптомы поражения ПНС. Почти у половины больных СПИДом на любой стадии заболевания развиваются воспалительные полинейропатии в виде подострой мультифокальной множественной полинейропатии или множественных невритов с преимущественным поражением нижних конечностей. Причины развития невропатий - как первичное поражение вирусом, так и аутоиммунные механизмы. Может преобладать как аксональная дегенерация, так и демиелинизирующий компонент, по типу острых или ХВДП. В этиологии этих нарушений, помимо ВИЧ, предполагается участие вирусов группы *Herpes* и других инфекционных агентов. Тяжелые моторные полинейропатии и полирадикулопатии могут быть связаны с цитомегаловирусной инфекцией. Токсические полинейропатии являются следствием применения противовирусных препаратов и химиотерапевтических средств для лечения саркомы Капоши.

Клинически наиболее часто ВИЧ-инфекция на всех стадиях развития сопровождается дистальными полинейропатиями с преобладанием чувствительных нарушений (дистальная сенсорная полинейропатия), обычно в виде жжения, парестезий и дизестезий преимущественно в области стоп и пальцев ног, иногда с легкой слабостью и снижением коленных рефлексов. При сочетании симптомов поражения ЦНС и ПНС может наблюдаться клиника синдрома энцефаломи-елополирадикулонейропатии. В диагностике поражений ПНС при ВИЧ-инфекции активно используется ЭМГ, а также методы выявления вируса и его компонентов.

Прогрессирующая *ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия детей*. Этот вариант ВИЧ-ассоциированного познавательно-двигательного комплекса развивается в детском возрасте. Наблюдается, как правило, при передаче ВИЧ от матери к ребенку. Характерны задержка развития, мышечная гипертония, атрофия головного мозга и микроцефалия.

13.4.4.2. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ

И НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Эти заболевания развиваются на фоне прогрессирующего иммунодефицита во время развернутых стадий СПИДа. Многие из них поражают нервную систему, участвуя в формировании клинической картины нейроСПИДа. Оппортунистические инфекции связаны с возбудителями, вызывающими заболевание у человека только на фоне иммунодефицита. Для описания клиники нейроСПИДа наиболее важными являются прогрессирующая мультифокальная энцефалопатия (ПМЛ), церебральный токсоплазмоз, криптококковые менингиты, энцефалиты и полиради-кулоневриты, вызванные цитомегаловирусом и вирусами группы *Herpes*, туберкулез с поражением мозга, а среди неопластических заболеваний - первичная лимфома ЦНС. Диагноз оппортунистической инфекции часто верифицируется только ретроспективно при ответе на специфическую терапию, подозрение может возникать при анализе неспецифических клинических симптомов, данных компьютерной и МР-томографии и основываться на серологических исследованиях или данных биопсии. Часто имеется сочетанная инфекция несколькими возбудителями, наличие как оппортунистических инфекций, так и неопластического процесса, например лимфомы или саркомы Капоши с локализацией в сосудах мозга. Частота оппортунистических инфекций довольно низкая. Однако могут возникать парные и множественные инфекции.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Данное заболевание выявляется у 5% больных СПИДом и является частой причиной летального исхода. Возбудитель ПМЛ - вирус JC, действующий одновременно с ВИЧ. В латентном состоянии он обнаруживается у 70% людей и реактивируется на фоне иммунодефицита, однако может попадать в организм и из внешней среды. Вирус JC тропен к мие-лин-продуцирующим клеткам - олигодендроцитам. При их поражении развиваются сливные очаги деми-елинизации. Клинически это проявляется неуклонно нарастающими симптомами многоочагового поражения белого вещества головного мозга в виде гемипа-резов, гемигипостезий, гемианопсий, статической и динамической атаксии, которые могут сопровождаться снижением интеллекта и эпилептическими припадками. Реже присоединяются симптомы миелита. Симптоматика медленно и неуклонно прогрессирует до полной обездвиженности больных. Помимо очагов и сливных зон демиелинизации для ПМЛ патогномонично выявление глиальных клеток

с характерными включениями вокруг областей разрушения миелина. При ЭЭГ регистрируются периодические стереотипные билатеральные синхронные высокоамплитудные разряды электрической активности. На МРТ пери-вентрикулярно определяются сливные очаги повышенной интенсивности на T_2-изображениях, в стволе мозга и мозжечке. Вирус JC обнаруживается методами ПЦР. Прогноз при ПМЛ крайне неблагоприятный.

Цитомегаловирусная и герпетическая инфекции

Цитомегаловирусная инфекция очень часто наблюдается у больных с ВИЧ-инфекцией. У 25% больных СПИДом развивается цитомегаловирусный энцефалит и менингоэнцефалит. При этом поражается перивентрикулярное белое вещество с развитием воспалительных очагов с некрозом и кровоизлияниями. В ткани головного мозга характерно образование гигантских клеток, содержащие как ВИЧ, так и цитомегаловирус, формирование глиальных узелков. Клинически остро или подостро развивается общемозговая, менингеальная и очаговая симптоматика, часто с пароксизмальными эпилептическими приступами, галлюцинациями и психозами. Клинические проявления в дебюте заболевания могут носить транзиторный характер, доминируют когнитивные и психоэмоциональные нарушения, что часто перекрывается клиникой СПИД-энцефалопатии. Менингоэнцефалит протекает более агрессивно, с острым началом, интенсивными головными болями, умеренно выраженными менингеальными симптомами, может возникать серия эпилептических припадков. Нарушение сознания за несколько недель прогрессирует до сопора и комы. Практически не поддается лечению тяжелая мультифокальная поли-радикулонейропатия, развивающаяся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Наиболее часто поражаются пояснично-крестцовые корешки спинного мозга, что может сочетаться с миелитом. Редко цитомегалови-русная инфекция является основной причиной ОН и ПНП. Неврологические нарушения, как правило, сопровождаются другими проявлениями цитомегало-вирусной инфекции: пневмониями, колитами, ретинитами. Наиболее достоверный критерий активной цитомегаловирусной инфекции - выявление методом ПЦР в крови или тканях пациента ДНК цитомегало-вируса в высокой или средней концентрации либо в низкой концентрации в сочетании с длительной пер-систенцией антител класса IgM к цитомегаловирусу и выделением цитомегаловируса из мочи.

Часто у больных СПИДом развивается *инфекция, вызванная вирусом varicella-zoster*. Дермато-нейротропный вирус находится в латентном состоянии в организме почти всех людей и при активации вызывает ветряную оспу и опоясывающий лишай. Повторные случаи опоясывающего лишая - наиболее ранний признак иммунодефицита различного генеза, в том числе при гемобластозах и ВИЧ-инфекции.

Клинически развивается типичная картина односторонних опоясывающих болей (чаще на грудном уровне) на фоне лихорадки и общеинфекционных симптомов. В зоне

болей в последующем появляются характерные локальные высыпания. К более редким клиническим вариантам течения герпетической инфекции у ВИЧ-инфицированных можно отнести ганглиониты ЧН (тройничного и лицевого) и менин-гополирадикулоганглионит.

Вирус простого герпеса у больных с ВИЧ-инфекцией может вызывать менингит, тяжелый энцефалит или миелит. Энцефалит характеризуется обширными некротическими поражениями ткани головного мозга, особенно лобных и теменных долей, являясь одной из частых причин летального исхода. При ЭЭГ регистрируются выраженные изменения биоэлектрической активности мозга - дизритмия, пароксизмаль-ные медленные волны, сочетающиеся с комплексами «пик-волна». Методом иммуноферментного анализа выявляются высокие титры антител класса IgG и IgM к вирусу простого герпеса в крови и ЦСЖ. При МРТ характерно выявление гиперинтенсивных сигналов на T2-изображениях в проекции медиальных отделов височных долей и нижних лобных извилин.

Криптококковые менингиты

Криптококковые менингиты отмечаются у 10% больных СПИДом. Возбудитель - грибок *Cryptococcus neoformans*. Заболевание характеризуется выраженными менингеальными и общемозговыми синдромами. Возбудитель попадает в оболочки мозга с током крови, проникая в организм больного через легкие. Развивается подострый или реже острый серозный менингит с точечными кровоизлияниями в мозговые оболочки. На фоне лихорадки до 38 °С появляются менингеальные и общемозговые симптомы. Нарушение сознания наблюдается редко. У многих больных данное заболевание - первое проявление перехода из стадии латентного вирусоносительства в стадию СПИД. Криптококковое поражение мозговых оболочек может сочетаться с криптококковой пневмонией, поражением мочевыводящих путей, кожи, носоглотки. Давление ЦСЖ в норме или слегка повышено, характерно умеренное увеличение содержания белка и снижение концентрации глюкозы, умеренный плеоци-тоз, преимущественно лимфоцитарный, не более 200 в 1 мкл. Обычные методы интраскопии не идентифицируют криптококковый менингит. Диагноз устанавливается при бактериологическом исследовании ЦСЖ. Экспресс-метод диагностики - микроскопия осадка ЦСЖ, смешанного с каплей туши. При криптококковом менингите обнаруживаются дрожжевые инкапсулированные клетки. При серологическом исследовании в ЦСЖ выявляют криптококковые антитела в реакции латекс-агглютинации, обладающей высокой специфичностью (более 90%). Специфическое лечение (амфоте-рицин B) приводит к регрессу клинических проявлений болезни, но у части больных тяжелый криптококковый менингит может стать причиной летального исхода.

Церебральный токсоплазмоз

Токсоплазмоз - паразитарное заболевание, является следствием реактивации латентной инфекции, вызванной внутриклеточным паразитом *Toxoplasma gondii.* Источники возбудителя как правило кошки. Бессимптомное носительство, подтвержденное серологическими реакциями, выявляется почти у половины людей в популяции. При наличии иммунодефицита различного генеза, в том числе и при СПИДе, паразит поражает различные ткани, чаще головной мозг и глаза. Токсоплазмозный энцефалит выявляется примерно у 20% больных СПИДом. Очаги гра-нулематозного воспаления располагаются по всему головному мозгу, в мозговых оболочках и эпендиме желудочков. Клиническая картина обусловлена локализацией и активностью воспалительного процесса, специфичных клинических симптомов данный энцефалит не имеет. Может развиваться клиническая картина абсцесса мозга или подострой энцефалопатии. Отмечаются общемозговые и очаговые симптомы в зависимости от локализации очагов. Характерна ГБ, спутанность сознания и сонливость, гемипарезы, эск-трапирамидные симптомы, реже эпилептические припадки. Патология ЦНС иногда сопровождается поражением глаз в виде очагового хориоретинита. При КТ отмечаются множественные билатеральные очаги с зоной перифокального отека, иногда с масс-эффектом. На МРТ с использованием контрастного вещества иногда выявляется кольцевидное накопление контраста по периферии очагов. Точный диагноз может быть поставлен на основе данных о выявлении возбудителя различными методами в биоптатах. В некоторых случаях диагноз подтверждается косвенно, при улучшении состояния больного после назначения специфических препаратов (пириметамин, сульфадиазин).

Бактериальные инфекции

Среди бактериальных инфекций при нейроСПИДе наиболее часто наблюдаются туберкулез и нейроси-филис, реже развиваются генерализованные инфекции, вызванные *Esherichia coli* и сальмонеллой. У 30% больных с ВИЧ-инфекцией реактивация латентной инфекции *Micobacterium tuberculosis* приводит к развитию туберкулезного менингита, абсцессов мозга. Туберкулема чаще всего локализуется в больших полушариях, являясь причиной прогрессирующих очаговых неврологических нарушений на фоне эпилептических приступов и признаков внутричерепной гипер-тензии. Сифилис у ВИЧ-инфицированных характеризуется сокращением сроков развития вторичного периода и ранним поражением нервной системы с развитием спинной сухотки, прогрессирующего паралича, поражения черепных и периферических нервов, сифилитического менингомиелита и менинговаскулита.

Неопластические заболевания

У 5% больных СПИДом может выявляться первичная лимфома ЦНС (преимущественно В-типа, в патогенезе которой большое значение имеет инфицирование вирусом

Эпштейна-Барр). Первичная лимфома ЦНС - специфичная для СПИДа опухоль. Пролиферируют обычно атипичные лимфоциты, опухоль распространяется периваскулярно, а клиническая картина зависит от ее локализации и объема. Возможно образование нескольких очагов одновременно. Течение заболевания подострое и характеризуется сочетанием симптомов внутричерепной гипертензии и очаговых неврологических нарушений. Первичные очаги локализуются в паренхиме головного мозга, базальных ганглиях, мозжечке. Лимфома головного мозга всегда сопровождается синдромом внутричерепной гипертен-зии и протекает крайне злокачественно. Клинически и по данным КТ первичная лимфома ЦНС напоминает токсоплазмоз. Существенное улучшение состояния больных может наблюдаться на фоне применения глю-кокортикоидов. Реже на поздних стадиях СПИДа возможно генерализованное развитие лимфомы Беркитта с поражением мозговых оболочек и развитием карци-номатозного менингита и невропатии ЧН.

Редко отмечается поражение головного мозга при диссеминированной саркоме Капоши, иногда приводящее к развитию внутримозговых кровоизлияний. Чаще у больных с ВИЧ-инфекцией развиваются ише-мические инсульты вследствие системных изменений гомеостаза, в том числе изменений реологических свойств крови и развития микроэмболий и васкулитов.

При диагностике нейроСПИДа информативны КТ и МРТ головного мозга. Для диагностики первичного поражения нервной системы при нейроСПИДе используют электроэнцефалографию (ЭЭГ) и ЭМГ. Последний метод необходим для уточнения характера поражения ПНС. Когнитивные и поведенческие нарушения выявляют с помощью различных нейро-психологических тестов, которые часто применяют для оценки эффективности лечения.

МРТ картина. При МРТ выявляются не только очаговые изменения, но и диффузная атрофия головного мозга, в основном за счет коры. Также регистрируются типичные очаговые поражения, признаки воспаления или кровоизлияния, опухоли мозга.

ВИЧ-инфекция приводит к развитию нескольких типов МР-картины поражения мозга. Наиболее часто встречающаяся картина при комплесе СПИД-деменции, заключается в генерализованной атрофии с расширением желудочков и корковых борозд. Возможно, иногда атрофия является поздним событием. МР-спектроскопия выявляет снижение N-ацетиласпартатного пика (нейрональный маркер) на ранних стадиях болезни, когда снимки еще нормальны.

При подостром ВИЧ-энцефалите МРТ отражает гистологические данные, в частности диффузное побледнение миелина и демиелинизацию преимущественно лобных и теменных долей. Выявляются симметричные участки повышения интенсивности сигнала в белом веществе без вовлечения У-образных волокон с преимущественным поражением лобных и теменных долей. Контрастное усиление отсутствует. С течением

болезни изменения белого вещества прогрессируют, что приводит к выраженному поражению полушарий мозга. Отмечаются крупные мультифо-кальные или более диффузные и обширные изменения белого вещества. Мультифокальные очаги не всегда симметричны. Поражаются белое вещество больших полушарий, внутренняя капсула, таламус и ствол. В тех случаях, когда болезнь напоминает РС, также отмечается мультифокальное поражение белого вещества. Контрастное усиление отсутствует.

Возможны и очаги в спинном мозге, они напоминают поперечный миелит при РС. Отек спинного мозга, подвергающийся контрастному усилению, затем трансформируется в атрофию.

13.4.5. Лечение нейроСПИДа

Стратегия лечения предусматривает борьбу в самой ВИЧ-инфекцией, симптоматическое лечение при поражении нервной системы, лечение оппортунистических инфекций и заболеваний, консультирование, санитарно-просветительную работу. Специфическое лечение включает противовирусную и иммуномоду-лирующую терапию.
Проведены клинические испытания более 30 препаратов с противовирусным действием для лечения ВИЧ-инфекции. Учитывая роль аутоиммунных реакций в развитии поражений ПНС при СПИД для лечения этих поражений в некоторых случаях эфективны кортикостериоды и цитостатики, плазмаферез. Для коррекции иммунодефицита используют различные иммуностимуляторы. Среди них цитокины (интерфе-роны α и β, ИЛ и др.), Ig, гемопоэтические факторы роста, эпоэтин бета. Проводятся испытание рекомби-нантных и высокоочищенных белков оболочки ВИЧ в качестве вакцин. В настоящее время на различных стадиях клинического испытания находятся более 50 новых препаратов.

С 1996 г. лечение ВИЧ-инфекции - ВААРТ основано на комбинировании нескольких препаратов, ингибирующих репликацию вируса. Тактика ВААРТ используется повсеместно, что улучшило прогноз при СПИДе. До внедрения ВААРТ приблизительно у 30% ВИЧ-инфицированных на определенной стадии заболевания наблюдались клинические проявления, характерные для ВИЧ-деменции. В настоящее время данный показатель снизился до 10%.

Основа ВААРТ - препараты трех групп, блокирующих работу обратной транскиптазы и протеазы ВИЧ:

• нуклеозидные ингибиторы обратной транскрип-тазы (НИОТ): зидовудин, фосфазид, диданозин, залцитабин, ставудин, ламивудин, абакавир;

• ненуклеозидные ингибиторы обратной транск-риптазы (ННИОТ): делавирдин**, невирапин, эфавиренз;

• ингибиторы протеазы: саквинавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир.

Наиболее активно и длительно из группы НИОТ применяется зидовудин, представляющий собой аналог тимидина*\ Он назначается всем ВИЧ-инфицированным пациентам, включая детей, при снижении содержания $CD4^+$-лимфоцитов менее 500 в 1 мкл. Активная трифосфатная форма зидовудина, являясь структурным аналогом тимидина*[9] конкурирует с эквивалентным производным тимидина[p] за связывание с ферментом, но не имеет необходимых для синтеза ДНК 3'-ОН групп. Таким образом, синтез провирусной ДНК прерывается. Конкуренция зидо-вудина с обратной транскриптазой ВИЧ примерно в 100 раз выше, чем с α-полимеразой клеточной ДНК человека. Препарат проникает через ГЭБ, его уровень в ЦСЖ составляет около 50% уровня в плазме крови. В зависимости от клинического состояния больных и лабораторных показателей дозы зидо-вудина могут варьировать от 500 до 1500 мг/сут, оптимальная доза для взрослых - 600 мг/сут. Препарат миелотоксичен, вызывает анемию и лейкопению, не используется при тяжелой почечной недостаточности. Для уменьшения выраженности гематотоксических эффектов зидовудин часто сочетают с эритроили гемопоэтином, витамином B_{12}. Среди других возможных побочных эффектов следует отметить анорексию, астению, тошноту, диарею, головокружения, головную боль, лихорадку, нарушения сна, извращения вкуса, сыпь, снижение психической активности, появление чувства тревоги, учащение мочеиспускания, генерализованные боли, озноб, кашель, одышку. У многих больных через 6 мес применения препарата формируется устойчивость, предположительно связанная с мультиинфек-цией различными типами ВИЧ.

При непереносимости или неэффективности зидо-вудина возможна его замена на залцитабин или сочетание с другими противовирусными препаратами, например с залцитабином или ламивудином. Также аналогами тимидина[p] являются фосфазид и ставудин. Последний не рекомендуется комбинировать с зидо-вудином. Диданозин представляет собой аналог пурина и также используется у всех ВИЧ-инфицированных пациентов, оптимальная доза - 400 мг/сут. Серьезные побочные эффекты применения данного препарата - поражения почек, печени и поджелудочной железы (панкреатиты), что ограничивает его применение. На фоне длительного курса диданозина и ставудина возможно развитие токсических ПНП. Абакивир является аналогом гуанозина, оптимальная доза препарата - 600 мг/сут. Побочные эффекты - нейтропения, желудочно-кишечные расстройства. Препарат вместе с зидовудином и ламивудином входит в состав комбинированного препарата тризивида*[9], применяемого в дозе 600 мг/сут.

Высокую активность в отношении ВИЧ-инфекции показали препараты группы ингибиторов протеазы, блокирующие образование полноценных вирусных частиц, то есть финальную стадию формирования активного вируса. Саквинавир - препарат выбора из данной группы, эффективен как при монотерапии, так и в комбинации с зидовудином, залцитабином и ста-вудином. Суточная доза - 1200-1800 мг. Индинавир

используется в дозе 2400 мг/сут чаще в монотерапии. Нелфинавир используют для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и детей, доза для взрослых - 2250 мг/сут. Как и ритонавир, данный препарат чаще применяют в комбинации с НИОТ. Комбинация двух ингибиторов протеазы - ритонавира и лопинавира известна как лопинавир + ритонавир. При применении данного препарата значительно снижается вероятность развития лекарственной устойчивости. Побочные эффекты всех ингибиторов протеазы связаны с желудочно-кишечными расстройствами, гепатотоксичностью, парестезиями и диабетом.
В настоящее время использование какого-либо препарата в качестве монотерапии ВИЧ-инфекции применяется крайне редко. Подбор схемы противовирусной терапии индивидуален и проводится в специализированных центрах под контролем уровня вирусной нагрузки и содержания $CD4^+$-лимфоцитов. Показание к началу ВААРТ - данные о наличии

ВИЧ РНК (вирусная нагрузка) выше 30 тыс. копий в мкл и содержание CD4+-лимфоцитов $350x10^6$ в 1 л и ниже. Во время лечения уровень ВИЧ РНК оценивают до начала курса, через 4-8 нед, через 12-16 нед и затем каждые 3-4 мес. Если через 6 мес лечения дважды измеренная вирусная нагрузка остается более 500 копий ВИЧ РНК в 1 мкл, схема лечения должна быть изменена. Стандартный протокол ВААРТ представляет собой комбинации из одного или двух препаратов из групп НИОТ или ННИОТ в сочетании с препаратом из группы ингибиторов протеазы. При непереносимости или неэффективности ИП возможна комбинация трех препаратов из групп НИОТ или ННИОТ. Чаще комбинируют препараты двух групп, реже препараты всех трех групп. Схемы ВААРТ могут включать три препарата из группы НИОТ, один - из группы НИОТ и один или два - из группы ИП, два - из группы НИОТ, один - из группы ННИОТ или комбинацию по одному препарату НИОТ, ННИОТ и ИП. При очень высокой виремии и низком содержании клеток возможна комбинация более трех противовирусных препаратов.

Дополнительное значение в восстановлении функций иммунной системы имеет иммуномодулирующее лечение. Иммуномодулятор, применяемый на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, - интерферон альфа, используемый в лечении как ВИЧ-инфекции, так и оппортунистических инфекций (герпетической инфекции, саркомы Капоши). Реже для этих целей используются 3-ИФН и индукторы продукции интер-феронов (меглюмина акридонацетат). Среди цитоки-нов наиболее перспективно использование рекомби-нантного ИЛ-2 и гемопоэтических факторов роста, в том числе эпоэтина-β. Применение эпоэтина-β позволяет компенсировать токсическое влияние противовирусных средств на костный мозг и использовать более высокие дозы препаратов. Восстановительная иммунотерапия в комбинациии с ВААРТ позволяет затормозить развитие патологического процесса и уменьшить побочные эффекты.

Продолжаются исследования по созданию вакцины против ВИЧ, но из-за высокой вариабельности вируса они пока не принесли положительных результатов. Исследуется возможность использования экзогенного CD4-рецептора и рецепторов хемокинов, а также методы индукции и стимуляции направленного Т-клеточного ответа на инфицированные клетки.

ВААРТ обусловливает виростатический эффект и предотвращает развитие неврологических осложнений, связанных с ВИЧ-инфекцией. Зидовудин, ставу-дин и абакивир из группы НИОТ способны проникать через ГЭБ и воздействовать на ВИЧ, находящийся в клетках головного мозга и в ЦСЖ. Также в ЦНС проникают невирапин и эфавиренз из группы ННИОТ. Ингибиторы протеазы (за исключением индинави-ра) не проникают через ГЭБ, поэтому в лечении нейроСПИДа они чаще используются в комбинации с препаратами других групп. Улучшение состояния больных возможно на длительное время (месяцы и годы), но результат лечения существенно зависит от правильно подобранной схемы ВААРТ и приверженности пациента к лечению.

В то же время у многих больных клиническая картина первичного поражения нервной системы продолжает прогрессировать на фоне успешной ВААРТ. Пока не существует убедительных прогностических маркеров эффективности лечения, так как уровень вирусной нагрузки и содержание $CD4^{+}$-лимфоцитов, а также уровень ВИЧ в ЦСЖ и иммунологические маркеры ЦСЖ оказались не так сильно связаны с тяжестью поражения нервной системы (например, с прогрессированием КН или ПНП), как ожидалось. Вероятно, не все механизмы повреждения головного мозга (прежде всего, связанные с нейротоксическим влиянием ВИЧ) подвергаются коррекции на фоне виростатического эффекта ВААРТ. Изучаются дополнительные возможности воздействия на патогенетические механизмы повреждения нервной ткани, например применение нейротрофических факторов.

13.4.5.1. ЛЕЧЕНИЕ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ С ПОРАЖЕНИЕМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Эффективного лечения ПМЛ у ВИЧ-инфицированных в настоящее время не существует, хотя имеются случаи успешной борьбы с вирусом JC у больных с ПМЛ без ВИЧ и выраженного иммунодефицита. Основным методом лечения ПМЛ остается внутривенное введение цитарабина в дозе до 3 г/м^{2}. Данный противовирусный препарат блокирует ДНК-полимеразу вируса, однако эффект нестойкий.

В комплексном лечении ВИЧ-инфицированных больных с герпетическими инфекциями и саркомой Капоши активно используются комбинации иммуно-модуляторов и противовирусных препаратов, например рекомбинантный α-интерферон в сочетании с противовирусными препаратами из групп производных НИОТ и ННИОТ.

Основной специфический препарат для лечения инфекций, вызванных вирусами простого и опоясывающего герпеса, - ацикловир. Препарат представляет собой аналог пуринового нуклеозида, который после превращения в организме человека в трифосфат аци-кловира ингибирует биосинтез ДНК вируса. Вирусная форма фермента тимидинкиназы, мишень ациклови-ра, связывается с препаратом в 1000 раз быстрее, чем фермент человека. При ВИЧ-инфекции используют внутривенное введение препарата в дозе 5-10 мг/ кг через 8 ч в течение 5-14 дней в зависимости от тяжести поражения. Побочные эффекты умеренные, однако кристаллурия, наблюдаемая при внутривенном введении, опасна. Именно поэтому препарат вводят медленно в течении 1 ч на фоне обильного питья, что следует учитывать при лечении энцефалита, сопровождающегося отеком мозга. Реже используется видарабин*[9] - аналог пуринового нуклеозида, который ингибирует ДНК-полимеразу, то есть данный препарат также эффективен только против ДНК-содержащих вирусов. Применяют преимущественно внутривенный способ введения в течение 12 ч. При использовании видарабина*[9] возможны следующие побочные реакции - паркинсоноподобный тремор, атаксия, миоклонии, галлюцинации и дезориентация. При увеличении дозы препарата возможна панцито-пения. Противовирусные препараты в тяжелых случаях сочетают с плазмаферезом. Эффективно сочетание противовирусных препаратов с интерферонами и индукторами их синтеза.

Для лечения цитомегаловирусной инфекции ацикловир менее эффективен. Препарат выбора - ганцикловир, близкий по структуре к ацикловиру. Ганцикловира трифосфат, образуемый в инфицированных цитомегаловирусом клетках, подавляет синтез вирусной РНК. Препарат вводят в/в в дозе 10-20 мг/ кг в сутки в течение не менее 14 дней, затем снижают дозировку и переходят к поддерживающему курсу по 5 мг/кг в сутки. Также для лечения цитомегалови-русной инфекции используют фоскарнет натрия, но при его применении отмечается высокий риск развития нефротоксичности. Для уменьшения выраженности побочных эффектов ганцикловир и фоскарнет натрия иногда используют в комбинации, снижая дозу каждого препарата в 2 раза. Фоскарнет натрия также используют для лечения инфекций, вызванных вирусами простого и опоясывающего герпеса при их устойчивости к ацикловиру. Возможно внутривенное введение специфического Ig (иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный) в дозе 2-4 мг/кг.

Для лечении грибковых инфекций, в частности криптококковых менингитов, используют амфотери-цин B. Данный полиеновый антибиотик связывается со специфическим белком мембраны оболочки грибов, деформируя ее, что приводит к выходу калия и ферментов из клетки и соответственно ее лизису. Чаще используют внутривенное введение. Препарат хорошо проникает в паренхиму головного мозга, однако он плохо растворяется в воде, и его концентрация в ЦСЖ невысока. Именно поэтому для лечения криптококко-вых менингитов наиболее эффективно

эндолюмбаль-ное введение. Препарат высокотоксичен, наиболее опасно нарушение функции почек. Рекомендуется использовать амфотерицин В только при абсолютной уверенности в диагнозе и его серологическом подтверждении. Для оценки переносимости препарата сначала вводят 100 мкг/кг в/в, затем при возможности наращивают дозу до 250 мкг/кг в сутки, курс лечения составляет 4-6 нед. Положительные результаты наблюдаются у большинства больных при возможности длительного использования таких токсичных препаратов. Рецидивы возникают часто (более 50% наблюдений). В дальнейшем рекомендуется переход на флуконазол в дозе 400 мг/сут в течение 10-12 нед.
При лечении токсоплазмоза ЦНС используют сочетание пириметамина (хлоридина) по 25-150 мг/сут с сульфаниламидами короткого действия (сульфадиа-зином, сульфадиазином натрия, сульфадимидином) в дозе 2-4 мг/сут, реже - с клиндамицином или азитро-мицином (1200 мг однократно в течение 6 нед, затем по 600 мг длительно). Положительный результат достигается у большинства больных, но при развитии повторной инфекции может сформироваться лекарственная устойчивость. Ведущий препарат для лечения нейроси-филиса и больных с ВИЧ-инфекцией - бензилпенициллин в адекватных дозах при парентеральном введении.

Лимфома ЦНС поддается только агрессивной радиационной терапии, без которой смерть больного может наступить в течение 2 нед. При наличии одного узла возможно его хирургическое удаление, но часто развиваются рецидивы. Химиотерапию первичной лимфомы ЦНС проводят препаратами нитрозомоче-вины в сочетании с метотрексатом в высоких дозах, что позволяет несколько увеличить длительность жизни пациентов. При лимфоматозе оболочек мозга проводится эндолюмбальное введение метотрексата.

13.4.5.2. СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

ПРИ НЕЙРОСПИДЕ

Для лечения ПНП, как острых, так и хронических, в комплексной терапии используют Ig в высоких дозировках (ВВИГ) и плазмаферез, реже - глюко-кортикоиды. В лечении дистальной сенсорной ПНП и болезненных ПНП с дизестезиями применяют препараты тиоктовой кислоты, симптоматические обезболивающие препараты (габапентин, карбамазепин, ламотриджин).

Лекарственное лечение больных нейроСПИДом должно сочетаться с полноценным питанием для поддержания адекватной массы тела. Вопросы питания должны быть рассмотрены непосредственно после обнаружения положительной реакции на ВИЧ. Некоторые виды диет с низким содержанием белка могут быть опасны для таких больных.

13.4.6. Прогноз

Прогноз при наличии неврологических проявлений СПИДа, как правило, неблагоприятный. Пока неизвестны случаи излечения от ВИЧ-инфекции, хотя возможно многолетнее бессимптомное вирусоноси-тельство, купирование проявлений некоторых оппортунистических заболеваний, что значительно удлиняет жизнь больных. Основное значение в борьбе с ВИЧ-инфекцией придается профилактическим мероприятиям, которые уже позволили снизить темпы роста числа инфицированных лиц во многих странах мира.

Список литературы

1. Демина Т.Л., Бойко А.Н. Консультативное совещание по нейропсихиатрическим аспектам ВИЧ-инфекции во Всемирной Организации Здравоохранения // Журн. невр. и псих. 1991. Т. 2. С. 35-41.

2. Диагностика и лечение ВИЧ-инфекций: методические рекомендации для врачей МЗ РФ. 1999. 86 с.

3. Завалишин И.А. Фундаментальные и прикладные исследования в области нейроСПИДа. Новый этап в изучение медленных инфекций нервной системы // Журн. невр. и псих. им. С.С. Корсакова. 1991. Т. 2. С. 3-8.

4. Завалишин И.А., Спирин Н.Н., Бойко А.Н., Никитина С.С. Хронические нейроинфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 553 с.

5. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция // Журн. клиника, диагностика и лечение. М.: Медицина, 2000. 489 с.

6. Яковлев Н.А., Жулев Н.М., Слюсарь Т.А. НейроСПИД: неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции/СПИДе. М.: МИА, 2005. 276 с.

7. Aaron L., Saadoun D., Calatroni I. et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review // Clin. Microbiol. Infect. 2004. Vol. 10. P. 388-398.

8. Anderson E., Zink W., Xiong H., Gendelman H.E. HIV-l-associated dementia: a metabolic encephalopathy perpetrated by virus-infected and immune-competent mononuclear phagocytes // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2002. Vol. 31. P. 43-54.

9. Antinori A., Arendt G., Becker J.T. et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders // Neurology. 2007. Vol. 69. P. 1789-1799.

10. Arendt G., von Giesen H.J. Antiretroviral Therapy Regimens for Neuro-AIDS. Current Drug Targets Infectious Disorders. 2002. Vol. 2. P. 187-192.

11. Boffito M., Pillay D., Wilkins E. Management of advanced HIV disease: resistance, antiretroviral brain penetration and malignancies // Int. J. Clin. Pract. 2006. Vol. 60. P. 1098-1106.

12. Breen R.A., Swaden L., Ballinger J., Lipman M.C. Tuberculosis and HIV co-infection: a practical therapeutic approach // Drugs. 2006. Vol. 66. P. 2299-2308.

13. Bukrinskaya A.G. HIV-1 assembly and maturation // Arch. Virol. 2004. Vol. 149. P. 1067-1082.

14. Childs E.A., Lyles R.H., Seines O.A. et al. Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy // Neurology. 1999. Vol. 52. P. 607613.

15. Contini C. Clinical and diagnostic management of toxoplasmosis in the immunocompromised patient // Parassitologia. 2008. Vol. 50. P. 45-50.

16. Cysique L.A., Maruff P., Brew B.J. Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across preand post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts // J. Neuro. Virol. 2004. Vol. 10. P. 350-357.

17. Cysique L.A., Maruff P., Brew B.J. The neuropsychological profile of symptomatic AIDS and ADC patients in the pre-HAART era: a meta-analysis // J. Int. Neuropsychol. Soc. 2006. Vol. 12. P. 368-382.

18. Eggers C., Hertogs K., Sturenburg H.J. et al. Delayed central nervous system virus suppression during highly active antiretroviral therapy is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor central nervous system drug penetration // AIDS. 2003. Vol. 17. P. 1897-1906.

19. Ellis R.J., Marquie-Beck J., Delaney P. et al. Human immunodeficiency virus protease inhibitors and risk for peripheral neuropathy // Ann. Neurol. 2008. Vol. 64. P. 566572.

20. Enting R.H., Hoetelmans R.M., Lange J.M. et al. Antiretroviral drugs and the central nervous system // AIDS. 1998. Vol. 12. P. 1941-1955.

21. Fischer-Smith T., Rappaport J. Evolving paradigms in the pathogenesis of HIV-1-associated dementia // Expert. Rev. Mol. Med. 2005. Vol. 7. P. 1-26.

22. Foley J., Ettenhofer M., Wright M., Hinkin C.H. Emerging issues in the neuropsychology of HIV Infection // Curr HIV/AIDS Rep. 2008. Vol. 5. P. 204-211.

23. Garden G.A., Guo W., Jayadev S. et al. HIV associated neurodegeneration requires p53 in neurons and microglia // FASEB J. 2004. Vol. 18. P. 1141-1143.

24. Ghafouri M., Amini S., Khalili K., Sawaya B.E. HIV-1 associated dementia: symptoms and causes // Retrovirology. 2006. 3. P. 28-38.

25. Gonzalez-Scarano F., Martin-Garcia J. The neu-ropathogenesis of AIDS // Nat. Rev. Immunol. 2005. Vol. 5. P. 69-81.

26. Goodkin K., Shapshak P., Verma A. The Spectrum of Neuro-AIDS Disorders. Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Blackwell Publishing, 2008, 280 p.

27. Gorry P.R., Ong C., Thorpe J. et al. Astrocyte infection by HIV-1: mechanisms of restricted virus replication, and role in the pathogenesis of HIV-l-associated dementia // Curr. HIV Res. 2003. Vol. 1. P. 463-473.

28. Griffin D.E. Cytokines in the brain during viral infection: clues to HIV-associated dementia // J. Clin. Invest. 1997. Vol. 100. P. 2948-2951.

29. Kaul M. HIV's double strike at the brain: neuronal toxicity and compromised neurogenesis // Front Biosci. 2008. Vol. 13. P. 2484-2494.

30. Kaul M., Lipton S.A. Mechanisms of neuronal injury and death in HIV-1 associated dementia // Curr HIV Res. 2006. Vol. 4. P. 307-318.

31. Kaul M., Upton S.A. Chemokines and activated macrophages in HIVgpl20-induced neuronal apoptosis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. P. 8212-8216.

32. Kramer-Hammerle S., Rothenaigner I., Wolf H. et al. Cells of the central nervous system as targets and reservoirs of the human immunodeficiency virus // Virus Res. 2005. Vol. 111. P. 194-213.

33. Krebs F.C., Ross H., McAllister J., Wigdahl B. HIV-l-associated central nervous system dysfunction // Adv. Pharmacol. 2000. Vol. 49. P. 315-385.

34. Lawrence D.M., Major E.O. HIV-1 and the brain: connections between HIV-l-associated dementia, neuropathology and neuroimmunology // Microbes Infect. 2002. Vol. 4. P. 301-308.

35. Liner K.J., Hall C.D., Robertson K.R. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) Subtypes on HIV-associated neurological disease // J. NeuroVirol. 2007. Vol. 13, N 4. P. 291-304.

36. Minagar A., Commins D., Alexander J.S. et al. NeuroAIDS: characteristics and diagnosis of the neurological complications of AIDS // Mol Diagn Ther. 2008. Vol. 12, N 1. P. 25-43.

37. Mohan A., Smith-Rohrberg D., Sethu M., Sharma S.K. Cytomegalovirus polyradiculopathy:Arare neurological man ifestationofacquiredimmunodeficiency syndrome // Neurol. India. 2008. Vol. 56. P. 493-494.

38. Moore J.P., Kitchen S.G., Pugach P., Zack J.A. The CCR5 and CXCR4 coreceptors-central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection // AIDS Res. Hum. Retroviruses. 2004. Vol. 20. P. 111-126.

39. Moore R.D., Wong W.M., Keruly J.C., McArthur J.C. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea // AIDS. 2000. Vol. 14. P. 273-278.

40. Morgello S., Estanislao L., Simpson D. et al. HIV-associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV Brain Bank // Arch. Neurol. 2004. Vol. 61. P. 546-551.

41. Nath A. Human immunodeficiency virus (HIV) proteins in neuropathogenesis of HIV dementia // J. Infect. Dis. 2002. Vol. 186. P. 193-198.

42. Neumann M., Afonina E., Ceccherini-Silberstein F. et al. Nucleocytoplasmic transport in human astrocytes: decreased nuclear uptake of the HIV Rev. shuttle protein // J. Cell. Sci. 2001. Vol. 114. P. 1717-1729.

43. Nosheny R.L., Mocchetti I., Bachis A. Brain-derived neurotrophic factor as a prototype neuroprotective factor against HIV-l-associated neuronal degeneration // Neurotox. Res. 2005. Vol. 8. P. 187-198.

44. Peluso R., Haase A., Stowring L. et al. A Trojan Horse mechanism for the spread of visna virus in monocytes // Virology. 1985. Vol. 147. P. 231-236.

45. Petito C.K., Roberts B. Effect of postmortem interval on in situ end-labeling of DNA oligonucleosomes // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1995. Vol. 54. P. 761-765.

46. Price R.W., Spudich S. Antiretroviral therapy and central nervous system HIV type 1 infection // J. Infect. Dis. 2008. Vol. 197 (Suppl. 3). P. 294-306.

47. Reger M., Welsh R., Razani J. et al. A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection // J. Int. Neuropsychol. Soc. 2002. Vol. 8. P. 410-424.

48. Robertson K.R., Robertson W.T., Ford S. et al. Highly active antiretroviral therapy improves neurocognitive functioning // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2004. Vol. 36. P. 562-566.

49. Robertson K.R., Smurzynski M., Parsons T.D. et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era // AIDS. 2007. Vol. 21. P. 1915-1921.

50. Rumbaugh J.A., Nath A. Developments in HIV neu-ropathogenesis // Curr. Pharm. Des. 2006. Vol. 12. P. 10231044.

51. Saavedra-Lozano J., Ramos J.T., Sanz F. et al. Salvage therapy with abacavir and other reverse transcriptase inhibitors for human immunodeficiency-associated encephalopathy // Pediatr. Infect. Dis. J. 2006. Vol. 25. P. 1142-1152.

52. Schifitto G., McDermott M.P., McArthur J.C. et al. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy // Neurology. 2002. 58. P. 1764-1768.

53. Simpson D.M., Kitch D., Evans S.R. et al. HIV neuropathy natural history cohort study: assessment measures and risk factors // Neurology. 2006. Vol. 66. P. 1679-1687.

54. Simpson D.M., McArthur J.C., Olney R. et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial // Neurology. 2003. Vol. 60. P. 1508-1514.

55. Singh I.N., El-Hag N., Campbell M.E. et al. Differential involvement of p38 and JNK MAP kinases in HIV-1 Tat and gpl20-induced apoptosis and neurite degeneration in striatal neurons // Neuroscience. 2005. Vol. 135. P. 781-790.

56. Song L., Nath A., Geiger J.D. et al. Human immunodeficiency virus type 1 Tat protein directly activates neuronal N-methyl-D-aspartate receptors at an allosteric zinc-sensitive site // J. Neurovirol. 2003. Vol. 9. P. 399403.

57. Stins M.F., Pearce D., Di Cello F. et al. Induction of intercellular adhesion molecule-1 on human brain endothelial cells by HIV-1 gpl20: role of CD4 and chemokine coreceptors // Lab. Invest. 2003. Vol. 83. P. 1787-1798.

58. Stins M.F., Shen Y., Huang S.H. et al. Gpl20 activates children>s brain endothelial cells via CD4 // J. Neurovirol. 2001. Vol. 7. P. 125-134.

59. Stout J.C., Ellis R.J., Jernigan T.L. et al. Progressive cerebral volume loss in human immunodeficiency virus infection: a longitudinal volumetric magnetic resonance imaging study // Arch. Neurol. 1998. Vol. 55. P. 161-168.

60. Toborek M., Lee Y.W., Flora G. et al. Mechanisms of the blood-brain barrier disruption in HIV-1 infection // Cell Mol. Neurobiol. 2005. Vol. 25. P. 181-199.

61. Tozzi V., Balestra P., Bellagamba et al. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 2007. Vol. 45. P. 174-182.

62. Trkola A. HIV-host interactions: vital to the virus and key to its inhibition. Curr Opin Microbiol. 2004. Vol. 7. P. 555-559.

63. Wang T., Rumbaugh J.A., Nath A. Viruses and the brain from inflammation to dementia // Clin. Sci. 2006. Vol. 110. P. 393-407.

64. Watkins B.A., Dorn H.H., Kelly W.B. et al. Specific tropism of HIV-1 for microglial cells in primary human brain cultures // Science. 1990. Vol. 249. P. 549- 553.

65. Wynn H.E., Brundage R.C., Fletcher C.V. Clinical implications of CNS penetration of antiretroviral drugs // CNS Drugs. 2002. Vol. 16. P. 595-609.

66. Zaitseva M., Peden K., Golding H. HIV coreceptors: role of structure, posttranslational modifications, and internalization in viral-cell fusion and as targets for entry inhibitors // Biochim. Biophys. Acta. 2003. Vol. 1614. P. 51-61.

Глава 14. Эпилепсия и эпилептический статус

В.А. Карлов, Г.Н. Авакян, А.С. Петрухин, В.И. Гузева, А.В. Лебедева, П.Н. Власов. (При участии А.Б. Гехт)

14.1. ЭПИЛЕПСИЯ

Эпилепсия - заболевание, характеризующееся повторными (2 или более) эпилептическими приступами, не спровоцированными какими-либо немедленно определяемыми причинами. Эпилептический приступ - клиническое проявление аномального и избыточного разряда нейронов коры головного мозга. Клиническая картина представлена внезапными и транзиторными патологическими феноменами (изменения сознания, двигательные, чувствительные, вегетативные, психические симптомы, отмеченные больным или наблюдателем).
Важно подчеркнуть, что несколько «провоцированных» или обусловленных какими-либо отчетливыми причинами эпилептических приступов (например, в острый период ЧМТ или у больных с опухолью головного мозга) не позволяют поставить больному диагноз эпилепсии. В этих случаях говорят о повторных спровоцированных либо об острых симптоматических эпилептических приступах.

14.1.1. Эпидемиология

Эпилепсия - одно из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. Заболеваемость составляет 50-70 на 100 тыс. населения в год, распространенность - 5-10 на 1000 населения. Заболеваемость наиболее высока у детей и лиц пожилого возраста. Один приступ или более в течение жизни переносят приблизительно 5% населения.

В настоящее время в Москве распространенность эпилепсии составляет 2,34%, она несколько выше среди мужчин (3%), чем среди женщин (1,64%). Средняя заболеваемость составляет 11,78 человек на 100 тыс. населения в год (у мужчин - 13,66 на 100 тыс., у женщин - 8,47). Средняя длительность заболевания у выявленных больных составляет 13,78-10,98 года, при этом 53,07% больных страдали эпилепсией более 10 лет.

Согласно результатам популяционных исследований, проведенных в индустриально развитых странах, заболеваемость эпилепсией в разных возрастных группах варьирует от 28,1 до 53,1 на 100 тыс. населения. В развивающихся странах распространенность эпилепсии варьирует от 3,6 на 1000 человек в Бомбее до 40 на 1000 в сельских районах Нигерии. В разных странах мира отмечают существенные отличия в качестве оказания медицинской помощи больным эпилепсией. Именно поэтому Комиссия по европейским делам Международной противоэпилептической лиги (ILAE) сформулировала единые требования к уровню оказания медицинской помощи для всех европейских стран. По данным ВОЗ, отсутствие должной эпидемиологической

информации во многих странах обусловливает существенные недостатки организации медицинской помощи. Так, более 75% из 40 млн больных эпилепсией в мире не получают адекватного лечения.

14.1.2. Профилактика

• Сведение к минимуму риска перинатальной патологии путем грамотного ведения беременных, квалифицированного ведения родов и послеродового периода.

• Адекватное и своевременное выявление и лечение нейротравм, нейроинфекций и их осложнений.

• Адекватное и своевременное выявление и лечение опухолей головного мозга.

14.1.3. Классификация

В 1981 г. Комиссия по терминологии и классификации Международной противоэпилептической лиги приняла международную классификацию эпилептических приступов, согласно которой выделяют парциальные (фокальные, локальные) и генерализованные приступы.

I. Парциальные приступы подразделяют на простые, сложные (происходящие с нарушением сознания) и вторично-генерализованные.

◊ Простые (не сопровождающиеся потерей сознания) парциальные приступы:

- с моторными признаками;

- с соматосенсорными (ощущение онемения, прохождения «тока» в контралатеральных очагу конечностях или половине лица) или специфическими сенсорными симптомами (простые галлюцинации, например звуки, вспышки света или молнии);

- с вегетативными симптомами или признаками (своеобразные ощущения в эпигастрии, бледность, потение, покраснение кожи, пилоэрекция, мидриаз);

- с психическими симптомами.

◊ Сложные парциальные приступы сопровождаются изменением сознания: начало может быть с простого парциального приступа с последующим нарушением сознания или с нарушением сознания в приступе (височные псевдоабсансы и автоматизмы).

◊ Вторично-генерализованные приступы могут развиваться из простых парциальных, сложных парциальных или последовательно: простые - сложные парциальные - вторично-генерализованные.

II. При первично-генерализованных приступах в патологический процесс изначально вовлекаются оба полушария головного мозга.
Выделяют следующие типы генерализованных приступов:

◊ абсансы (типичные и атипичные);

◊ миоклонические;

◊ клонические;

◊ тонические;

◊ тонико-клонические;

◊ атонические.

III. Неклассифицированные эпилептические приступы (приступы, которые нельзя включить ни в одну вышеописанную группу из-за отсутствия необходимой информации, а также некоторые неонатальные приступы, например ритмические движения глаз, жевательные, плеватель-ные движения).

IV. Повторные эпилептические приступы (случайные, циклические, провоцируемые).

V. Длительные приступы (ЭС).

Международная классификация эпилепсии, эпилептических синдромов, принятая в 1989 г. Международной противоэпилептической лигой, основана на 2 принципах. Первый состоит в определении: какой является эпилепсия - фокальной или генерализованной. Согласно второму принципу выделяют идиопатическую, симптоматическую или криптоген-ную эпилепсию.

1. Локализационно обусловленные (фокальные, локальные, парциальные) эпилепсии:

◊ идиопатические;

◊ симптоматические (эпилепсия лобной, височной, теменной, затылочной доли);

◊ криптогенные.

2. Генерализованные эпилепсии:

◊ идиопатические (в том числе детская и юве-нильная абсансная эпилепсия);

◊ симптоматические;

◊ криптогенные.

3. Недетерминированные эпилепсии (невозможно точно определить, являются они фокальными или генерализованными).

4. Особые синдромы (например, фебрильные судороги, судороги при острых метаболических нарушениях и др.).

В 2001 г. Международная комиссия по классификации и терминологии предложила новую классификацию эпилептических приступов и ЭС. Она пока не получила окончательного утверждения, но рекомендована в настоящее время для

использования в клинической практике. Классификация основана на классических представлениях о фокальных и генерализованных формах эпилепсии. Диагностируют фокальные приступы и фокальные ЭС в том случае, если характер пароксизмов, данные ЭЭГ и методы нейровизуализации подтверждают локальную природу эпилептических приступов. При фокальных пароксизмах создана концепция коркового эпилеп-тогенного очага, играющего роль водителя ритма. Гиперсинхронный разряд из эпилептогенного очага вовлекает большое количество нейронов серого вещества и распространяется на определенные участки головного мозга. При генерализованных формах эпилепсии приступы должны быть генерализованы с самого начала, что подтверждается и данными ЭЭГ. Патогенез генерализованных форм эпилепсии до настоящего времени недостаточно ясен. Выдвинута кортико-таламокортикальная гипотеза возникновения первичной генерализации. При эпилептических энцефалопатиях прогрессирующее нарушение когнитивных функций обусловлено постоянной продолженной диффузной эпилептиформной активностью, нарушающей нейрональные связи развивающегося мозга. Согласно классификации, пароксизмальные эпизоды диагностируются как эпилептические, если доказано их корковое происхождение вследствие возникновения гиперсинхронных нейрональных разрядов. Диагноз эпилепсии устанавливают лишь в том случае, если эпилептические приступы повторяются и заболевание удовлетворяет определению, приведенному выше.
В последней классификации введены существенные новшества, прежде всего терминологического плана. Термин «парциальные приступы и парциальные эпилепсии» заменен на «фокальные приступы и фокальные эпилепсии». Дефиниция «криптогенные формы» заменена на «вероятно симптоматические формы». В определении синдромов рекомендована замена слова «судороги» на «приступы». Понятие «приступы» значительно шире «судорог», и далеко не все приступы проявляются именно судорогами. Упразднено подразделение фокальных приступов на простые и сложные в зависимости от уровня нарушения сознания. Это связано с тем, что в большинстве случаев, особенно у детей, врачу не удается детально протестировать сознание пациента во время приступа, в связи с чем оценка уровня сознания всегда ориентировочна. Однако в реальной клинической практике такое подразделение на простые и сложные приступы у взрослых целесообразно.

В докладе Комиссии по классификации и терминологии Международной противоэпилептической лиги (2001) предложена следующая **классификация эпилептических приступов.**

I. Самокупирующиеся приступы:

•◊ тонико-клонические (включая варианты начала с клонической или миоклонической фазы);

◊ клонические (с легким тоническим компонентом или без него);

◊ типичные абсансы;

◊ атипичные абсансы;

◊ миоклонические абсансы;

◊ тонические;

◊ эпилептические спазмы;

◊ эпилептический миоклонус;

◊ миоклонус век (с абсансами или без них);

◊ миоклонически-астатические (миотони-ческие);

◊ негативный миоклонус;

◊ атонические;

◊ рефлекторные генерализованные.

II. Фокальные:

◊ фокальные сенсорные (с простыми симптомами, связанными с раздражением затылочной или теменной доли либо со сложными симптомами, связанными с раздражением височ-но-теменно-затылочной коры);
◊ фокальные моторные: клонические, асимметричные тонические (связанные с раздражением дополнительной моторной зоны), с типичными автоматизмами, с гиперкинетическими автоматизмами, с фокальным негативным миоклонусом, ингибиторные;

◊ геластические;

◊ гемиклонические;

◊ вторично-генерализованные;

◊ рефлекторные фокальные.

III. Продолжающиеся приступы:

◊ генерализованный ЭС:

◊ статус генерализованных тонико-клони-ческих приступов;

◊ статус клонических приступов;

◊ статус тонических приступов;

◊ статус миоклонических приступов;

◊ фокальный ЭС:

◊ кожевниковская эпилепсия;

◊ продолженная аура;

◊ статус лимбических приступов (психомоторный статус);

- гемиконвульсивный статус с гемипарезом.

IV. Провоцирующие факторы при рефлекторных

приступах:

◊ зрительные стимулы: мелькающий свет (желательно указать цвет);

◊ мыслительный процесс;

◊ музыка;

◊ еда;

◊ выполнение движений;

◊ соматосенсорные стимулы;

◊ проприоцептивные стимулы;

◊ чтение;

◊ горячая вода;

◊ резкий звук (стартл-приступы).

Классификация эпилептических синдромов

I. Идиопатические фокальные эпилепсии младенчества и детства:

◊ доброкачественные младенческие приступы (несемейные);

◊ доброкачественная эпилепсия детства с центрально-височными спайками (роландическая);

◊ доброкачественная затылочная эпилепсия детства с ранним дебютом (тип Панайотопулоса);

◊ доброкачественная затылочная эпилепсия детства с поздним дебютом (тип Гасто).

II. Семейные (аутосомно-доминантные) фокальные эпилепсии:

◊ доброкачественные семейные приступы новорожденных;

◊ доброкачественные семейные приступы младенчества;

◊ аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия;

◊ семейная височная эпилепсия;

◊ семейная фокальная эпилепсия с вариабельным фокусом*.

III. Симптоматические (или вероятно симптоматические) фокальные эпилепсии:

◊ лимбические эпилепсии (син.: палеокорти-кальная, амигдалогиппокампальная):
◊ мезиальная височная эпилепсия с гиппо-кампальным склерозом;

◊ мезиальная височная эпилепсия, обусловленная специфической этиологией;

◊ другие формы определенной локализации и этиологии;

◊ неокортикальные эпилепсии (син. - латеральная):

◊ синдром Расмуссена;

◊ гемиконвульсивно-гемиплегический синдром;

◊ мигрирующие парциальные приступы раннего младенчества*;

◊ другие формы определенной локализации и этиологии.

IV. Идиопатические генерализованные эпилепсии:

◊ доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества;

◊ эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами;

◊ детская абсанс-эпилепсия;

◊ эпилепсия с миоклоническими абсансами;

◊ идиопатические генерализованные эпилепсии с вариабельным фенотипом:

◊ юношеская абсанс-эпилепсия;

◊ юношеская миоклоническая эпилепсия;

◊ эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами;

◊ генерализованная эпилепсия с фебрильными приступами плюс*.

V. Рефлекторные эпилепсии:

◊ идиопатическая фотосенситивная затылочная эпилепсия;

◊ другие формы эпилепсии с приступами, возникающими вследствие зрительной стимуляции;

◊ первичная эпилепсия чтения;

◊ стартл-эпилепсия.

VI. Эпилептические энцефалопатии (при которых эпилептиформная активность, регистрируемая на ЭЭГ, может приводить к прогрессированию неврологических и/или психических и поведенческих нарушений):

◊ ранняя миоклоническая энцефалопатия;

◊ синдром Отахара;

◊ синдром Веста;

◊ синдром Драве;

◊ миоклонический статус при непрогрессирующих энцефалопатиях*;

◊ синдром Леннокса-Гасто;

◊ синдром Ландау-Клеффнера;

◊ эпилепсия с продолженной пик-волновой активностью во время медленного сна.

VII. Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии:

◊ специфические заболевания (типа болезней Лафоры, Унферрихта-Лундборга, нейрональ-ного цероидного липофусциноза и др.).

Примечание. Символом «*» обозначены синдромы, находящиеся в процессе разработки.

Приступы, для обозначения которых дефиниция «эпилепсия» не обязательна:

◊ доброкачественные новорожденных;

◊ фебрильные;

◊ рефлекторные;

◊ связанные с отменой алкоголя;

◊ вызванные лекарственными препаратами или другими химическими агентами;

◊ возникающие сразу после ЧМТ или в раннем ее периоде;

◊ единичные или серии;

◊ редко повторяющиеся (олигоэпилепсия).

14.1.4. Диагностика

Диагностику эпилепсии и ЭС в соответствии с классификацией следует проводить на основании анамнеза и физикального обследования, данных ЭЭГ, включая видео-ЭЭГ-мониторинг при необходимости, с учетом данных нейровизуализации (КТ, МРТ).

При обследовании пациента с подозрением на эпилептический характер приступов необходимо следующее.

• Определить наличие или отсутствие эпилептических приступов по данным анамнеза, клинического осмотра и результатам лабораторных и инструментальных методов исследования. Дифференцировать эпилептические и другие (например, психогенные) приступы.

• Уточнить, есть ли у больного эпилепсия (не менее 2 непровоцированных приступов), и если да, какова ее этиология.

• Определить тип эпилептических приступов и форму эпилепсии у больного.

• Дать рекомендации по режиму, оценить необходимость медикаментозной терапии, уточнить ее характер, оценить прогноз течения заболевания и вероятность хирургического лечения.

Диагноз эпилепсии - прежде всего клинический, который устанавливает невролог или другой специалист, занимающийся эпилепсией. При отсутствии клинических признаков эпилепсии этот диагноз нельзя ставить даже при выявлении эпилептиформной активности на ЭЭГ.

14.1.5. Клиническая характеристика

14.1.5.1. ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРИСТУПЫ

В клинической картине эпилепсии выделяют период приступа (иктальный), постприступный (постикталь-ный) и межприступный (интериктальный) периоды.

В межприступном периоде неврологическая симптоматика может отсутствовать или она определятся обусловливающим эпилепсию заболеванием (последствиями ЧМТ, инсульта и т.д.). При клиническом обследовании больных особое внимание должно быть обращено на тщательный сбор анамнеза с описанием деталей приступа, проведенной терапии, ее эффективности и побочных явлений, выявление неврологических и психических нарушений, а также повреждений, обусловленных приступами. Следует обратить внимание на повторяемость приступов, наличие их различных типов, хронобиологические особенности (приуроченность к определенному времени суток, фазе менструального цикла и т.д.), наличие ауры, первые объективные признаки развития приступа, последовательность и вариабельность симптомов, изменение сознания во время приступа, состояние пациента после приступа.

Сложные парциальные приступы часто начинаются с ауры. В зависимости от раздражения области мозга, с которой начинается эпилептический разряд, выделяют несколько основных видов ауры - вегетативную, моторную, психическую, речевую и сенсорную. Наиболее частые симптомы: тошнота и/или дискомфорт в области желудка, слабость и/или головокружение, ГБ, преходящие нарушения речи (афазия), чувство онемения губ, языка, рук, ощущение сдавления в области горла, боли в груди или нарушения дыхания по типу нехватки воздуха, неприятные ощущения во рту, состояние

сонливости, необычное восприятие всего окружающего, чувства, которые трудно описать, ощущение «никогда не виденного» и «уже виденного», слуховые пароксизмы (звон, шум в ушах), обонятельные пароксизмы, ощущение «жара», «комка» в горле и др. Наличие у больного ауры часто позволяет уточнить расположение эпилептогенного очага. Сложные парциальные приступы часто сопровождаются автоматизированными движениями, которые кажутся недостаточно целенаправленными и неадекватными, контакт с больным при этом невозможен или затруднен.

В ряде случаев при парциальных приступах, простых или сложных, патологическая биоэлектрическая активность, изначально фокальная, распространяется по всему мозгу, при этом развивается вторично-генерализованный приступ.

Вторично-генерализованный приступ может начинаться внезапно. В то же время у многих больных приступ начинается с появлением ауры, которая у одного и того же больного часто имеет стереотипный характер. По прошествии ауры, которая длится несколько секунд, больной теряет сознание и падает. Падение сопровождается своеобразным громким криком, обусловленным спазмом голосовой щели и судорожным сокращением мышц грудной клетки. Сразу же появляются судороги, вначале тонические - туловище и конечности вытягиваются и напряжены, голова запрокидывается и иногда поворачивается в сторону, контралатеральную очагу, дыхание задерживается, вены на шее набухают, лицо становится мертвенно-бледным с постепенно нарастающим цианозом, челюсти судорожно сжаты. Тоническая фаза приступа продолжается 15-20 с. Затем появляются клониче-ские судороги в виде сокращений мышц конечностей, шеи, туловища. Во время клонической фазы приступа длительностью до 2-3 мин дыхание нередко бывает хриплым, шумным. Изо рта выделяется пена, часто окрашенная кровью вследствие прикусывания языка или щеки. Частота клонических судорог постепенно уменьшается, и по окончании их наступает общее мышечное расслабление. В этот период больной не реагирует даже на самые сильные раздражители, зрачки расширены, реакция их на свет отсутствует, сухожильные и защитные рефлексы не вызываются, нередко происходит непроизвольное мочеиспускание.

При первично-генерализованных приступах в патологический процесс изначально вовлекаются оба полушария большого мозга. Наиболее частые типы генерализованных приступов - тонико-клонические и абсансы. Последние наблюдают преимущественно у детей и характеризуются внезапным и очень кратковременным прекращением деятельности (игры, разговора), замиранием, отсутствием реакции на оклик. Ребенок не падает и через несколько секунд (обычно не более 10) продолжает прерванную деятельность. Больной не осознает и не помнит о приступе. Частота абсансов порой достигает нескольких десятков в день.

Клинические проявления при эпилепсиях крайне разнообразны. В связи с высокой частотой парциальных эпилепсий у взрослых остановимся на характеристике приступов в зависимости от локализации эпилептического очага (височная, теменная, затылочная доли и др.).

Эпилептические приступы при поражении височной доли

Наиболее частые причины возникновения приступов - склероз аммонова рога, доброкачественные врожденные опухоли височной доли, фокальные кортикальные дисплазии, последствия перинатальных энцефалопатий.

Эпилептические синдромы, связанные с поражением височной доли, проявляются простыми и сложными парциальными, а также вторично-генерализованными приступами или их комбинацией (50% больных). В 75% случаев при височной эпилепсии приступы начинаются с ауры. Для височной эпилепсии характерно замедленное развертывание судорог, преобладание тонической фазы с большим участием верхней половины тела, в частности лицевой мускулатуры, часто с преобладанием с одной стороны. Обычны послеприступные изменения сознания и амнезия с постепенным восстановлением сознания и памяти. Учитывая анатомическое расположение эпи-лептогенного очага, выделяют 2 клинические формы приступов у больных височной эпилепсией.

• Амигдало-гиппокампальные (медиобазальные лимбические или ринэнцефалические) приступы. Наиболее характерные проявления амиг-дало-гиппокампальных приступов - нечеткие, «странные» ощущения поднимающегося вверх из эпигастральной области чувства дискомфорта или тошноты, вегетативные реакции и другие симптомы, включая урчание, отрыжку, бледность, «приливы», покраснение лица, задержку дыхания, расширение зрачков, психические симптомы, такие как страхи, паника, *deja vu, jamais vu,* обонятельные и вкусовые галлюцинации и иллюзии. Для латерализации процесса имеют значение речевые нарушения. В 30-60% заболеванию в детском возрасте предшествуют сложные фебрильные приступы. Для амигдало-гип-покампальной височной эпилепсии характерны сложные парциальные приступы с изолированным нарушением сознания: выключение сознания с застыванием и внезапным прерыванием двигательной и психической активности.

• Латеральные (неокортикальные) височные приступы наблюдают гораздо реже амигдало-гиппокампальных. Приступы могут проявляться звуковыми галлюцинациями или иллюзиями, зрительными обманами, сложными яркими панорамными образами, часто с элементами воспоминания прошедших событий (экмнести-ческие галлюцинации), слуховыми галлюцинациями, пароксизмальным возникновением ощущения шума, музыки, голосов, приступами несистемного головокружения, часто в сочетании с вегетативными проявлениями в виде бледности кожи, гипергидроза, тахикардии, а также расстройствами речи (пароксизмальная сенсорная афазия) в

случае эпилептогенно-го фокуса в доминантном по речи полушарии и/или начинаться с них. Височные синкопы - приступы с выключением сознания, обмяканием и медленным падением без судорог. Вкусовые галлюцинации могут свидетельствовать о распространении возбуждения на париетальную и/или роландическую зону, обонятельные галлюцинации - о включении в приступ орбитальной фронтальной коры.
У многих пациентов клиническое разграничение амигдало-гиппокампальной и неокортикальной эпилепсии затруднено из-за широкой иррадиации возбуждения и сложности выявления эпилептогенного очага. Некоторые авторы считают, что эпигастраль-ная аура характерна и для палео-, и для неокортикальной височной эпилепсии.

Учитывая, что многие больные височной эпилепсией резистентны к терапии и может возникнуть вопрос о возможности хирургического лечения, высокую значимость приобретают признаки, которые могут свидетельствовать о латерализации очага. Так, в приступах с началом в височной доле имеется раннее ипсилатеральное отклонение головы и глаз, сопровождаемое последующим контра-латеральным - в начале вторичной генерализации. Возможно, ранний ипсилатеральный поворот головы является негативным компонентом. Отмечается ассоциация ипсилатеральных автоматизмов с кон-тралатеральной постуральной дистонией. Другим важным инструментом, помогающим в латерализа-ции очага, является речь. Например, 90% больных с речевыми автоматизмами имеют эпилептогенный фокус в недоминантной височной доле. Однако здесь тоже существуют некоторые трудности, даже когда установлено доминантное полушарие. Отсутствие речи может быть результатом и нарушения сознания, и наличия у пациента галлюцинаций, и проблем с памятью.

Эпилептические приступы при поражении лобной доли

При локализации очага в лобной доле существует ряд клинических особенностей приступов: они нередко возникают во время сна, имеют тенденцию к серийности. Для них характерны быстрая вторичная генерализация (более частая, чем при височной эпилепсии), выраженные двигательные проявления, которые являются тоническими или постуральны-ми, сложные автоматизмы с жестикуляцией, которые обычно бывают в начале развития приступа, частое падение больного. Иногда парциальные приступы, характерные для лобной эпилепсии, диагностируются как психогенные.
Выделяют следующие клинические варианты приступов при эпилепсии лобной доли.

• Приступы дополнительной моторной зоны могут быть простыми и сложными парциальными, могут включать постуральные феномены (феномен Магнуса-Клейна), центральные тонические моторные признаки, вокализацию или внезапную остановку речи при расположении очага в доминантном полушарии, часто возникает вторичная генерализация.

• Приступы цингулярные - сложные парциальные приступы, проявляющиеся различными автоматизмами мимики и жестов, эмоционально-аффективные по типу панических атак, вегетативно-висцеральные с выраженным вегетативным компонентом, может возникать вторичная генерализация.

• Приступы полюса лобной доли - простые и сложные парциальные приступы, проявляются адверсией глаз и головы в контралатеральную очагу сторону, короткими автоматизмами без ауры с очень быстрой вторичной генерализацией.

• Приступы орбито-фронтальные - сложные парциальные приступы, проявляющиеся автоматизмами мимики и жестов (часто непроизвольный смех), обонятельными галлюцинациями и иллюзиями, вегетативно-висцеральным компонентом, часто бывает вторичная генерализация.

• Приступы дорсолатеральные - простые и сложные парциальные приступы, проявляющиеся адверсией головы и глаз с преимущественно тоническим компонентом, афатические (в случае расположения очага в доминантном полушарии).

• Приступы моторной коры - простые моторные парциальные приступы, возможен «джексонов-ский марш», часто возникает вторичная генерализация.

• Кожевниковский синдром - простые парциальные приступы, миоклонии.

Эпилептические приступы при поражении теменной доли

При локализации очага в теменной доле чаще развиваются простые парциальные приступы, состоящие из положительных и отрицательных соматосенсор-ных признаков и симптомов. Для перироландической области характерны ощущения «опускания внутри живота» или тошноты, изредка это ощущается как боль (или как поверхностное жжение - дизестезия, или неопределенное, но сильное, эпизодически возникающее болезненное ощущение). Отрицательные соматосенсорные признаки включают гипестезию, ощущение, «как будто часть тела отсутствует», потерю восприятия части или половины тела (асоматогно-зия, особенно частая при вовлечении недоминантного полушария). Могут присоединяться головокружение, дезориентация в месте (поражение нижней части теменной доли); и/или рецептивные или кондуктивные речевые нарушения (предположительно причастность доминирующей теменной доли); и/или вращательные или постуральные движения; и/или визуальные признаки, характерные уже для височно-теменно-затылочного перехода.

Эпилептические приступы при поражении затылочной доли

Приступы, характерные для поражения затылочной доли, обычно (но не всегда) простые парциальные, включающие визуальные проявления. Визуальные проявления состоят из мимолетных визуальных феноменов, которые могут быть или отрицательными (скотома, гемианопсия, амавроз), или положительными (искры или

вспышки, фотопсии) - визуальное поле контралатерально к пораженной медиальной затылочной коре. Могут быть визуальные иллюзии или галлюцинации, более характерные для изменений в конвекситальной области височно-теменно-затылочного перехода. Моторные признаки включают клонические и/или тонические контралатеральные (иногда ипсилатеральные) повороты глаз и головы, или только глаз (окулоклонические отклонения), или принудительное закрытие век. Невизуальные сенсорные признаки включают ощущения «колебания глаз» или головную боль, включая мигрень.

Эпилептические приступы при локализации очага в других областях

• Приступы, исходящие из перироландической области, могут исходить или из прецентральной (лобной), или из постцентральной (теменной) извилины. Эти простые парциальные приступы с моторными и/или сенсорными признаками вовлекают части тела пропорционально их проекции на пре- и постцентральной извилине. Таким образом, вовлечение лица, языка, рук и ног происходит наиболее часто. Признаки и симптомы, которые иногда распространяются по типу «джексоновского марша», включают тонические или клонические движения, покалывание, чувство прохождения электрического тока, желание переместить часть тела, ощущение перемещаемой части тела и/или потери мышечного тонуса. Вовлечение расположенной ниже области может быть связано с задержкой речи, вокализацией или дисфазией, движениями лица на контралатеральной стороне, глотанием, ощущением «ползания по языку». Движения и сенсорные проявления в контралатеральных верхних конечностях происходят при вовлечении середины и верхней части перироландиче-ской области. Паралич Тодда (послеприступный парез) и вторичная генерализация происходят часто при приступах перироландического происхождения.
• Приступы, начинающиеся в оперкулярной области, могут исходить из лобного, париетального или височного отделов оперкулярной области. Для локализации эпилептогенной зоны в данной области характерны жевательные движения, слюнотечение, глотание, эпигастральные ощущения со страхом и/или вегетативными проявлениями. Довольно часто бывают простые парциальные приступы, особенно с клоническими движениями в мимических мышцах.

• Приступы, являющиеся результатом раздражения области височно-теменно-затылочного перехода, обычно происходят при возбуждении коры более чем одной доли. Простые парциальные приступы часто состоят из визуальных иллюзий или сформированных галлюцинаций. Визуальные иллюзии включают ощущения изменения размеров (макроили микропсия), расстояния до предметов, искажение объектов или ощущение внезапного изменения формы предметов (метаморфопсия более обычна при вовлечении недомининантного полушария). Сформированные визуальные галлюцинации могут включать сложные визуальные ощущения, например красочные сцены (в некоторых случаях сцена искажена или видится меньшей, или в

редких случаях больной видит собственное изображение - аутоскопия). Если в процесс вовлекаются несколько областей мозга, то галлюцинации могут включать слуховые, а иногда обонятельные или вкусовые признаки. Головокружение также может возникать при локализации эпилептогенной зоны в этой области. Речевые нарушения предполагают вовлечение доминантного полушария. Часто развиваются сложные парциальные приступы, возможно, из-за распространения возбуждения к медиальным отделам височной доли.

14.1.6. Инструментальные и лабораторные исследования

14.1.6.1. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной метод исследования у больных эпилепсией - ЭЭГ. ЭЭГ-критерии входят в классификацию эпилепсий и эпилептических синдромов и существенно облегчают диагностику заболевания.

• ЭЭГ проводят всем больным для выявления эпилептической активности; противопоказаний к ее проведению нет. Наиболее частые варианты эпилептической активности - острые волны, пики (спайки), комплексы «пик-медленная волна», «острая волна-медленная волна». Часто фокус эпилептической активности соответствует клиническим особенностям парциальных приступов; применение современных методов компьютерного анализа ЭЭГ, как правило, позволяет уточнить локализацию источника патологической биоэлектрической активности. Отчетливая взаимосвязь между паттерном ЭЭГ и типом приступа не прослеживается, в то же время генерализованные высокоамплитудные комплексы «пик-волна» частотой 3 Гц часто регистрируют при абсансах.

• При регистрации ЭЭГ во время приступа эпилептическую активность обнаруживают почти у всех больных. Приблизительно у 50% больных эпилепсией в межприступном периоде ЭЭГ нормальная. При первичной регистрации ЭЭГ эпилептические феномены выявляются у 29-38% взрослых пациентов с эпилепсией, при повторной регистрации - у 69-77%. При использовании функциональных проб (гипервентиляции, фотостимуляции, депривации сна) изменения на ЭЭГ выявляют у большинства больных.

• Отсутствие эпилептической активности на ЭЭГ не исключает диагноза эпилепсии. При отсутствии изменений на ЭЭГ после функциональных проб следует провести повторное обследование или видео-ЭЭГ-мониторинг, который особенно необходим при дифференциальном диагнозе между эпилептическим и неэпилептическим характером приступов, при фармакорезистент-ной эпилепсии для уточнения локализации эпилептического очага при рассмотрении вопроса о хирургическом лечении.

В последние годы в качестве дополнительного метода, позволяющего изучить состояние путей зрительной афферентации, у пациентов с эпилепсией начали

применять регистрацию вызванных зрительных потенциалов на реверсию шахматного паттерна. Выявлены специфические изменения формы зрительного потенциала и сенсорного послеразряда в виде преобразования их в феномен, сходный по форме с комплексом «пик-волна».

14.1.6.2. МЕТОДЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ

Наиболее диагностически ценна МРТ.

МРТ показана всем больным с парциальным (локальным) началом эпилептического приступа. Основная цель МРТ - выявление заболеваний, обусловливающих провоцированный характер приступов (опухоль, аневризма) или этиологических факторов эпилепсии (например, мезиальный темпоральный склероз). Больным с фармакорезистентной эпилепсией проведение МРТ показано для уточнения локализации поражения ЦНС в связи с возможным направлением больного на хирургическое лечение.

Рентгеновская КТ головного мозга показана больным с синдромом Стерджа-Вебера, подозрением на опухоль головного мозга.

В рамках обследования больных перед оперативным лечением эпилепсии используют МР-спектроскопию (кортикальные дисплазии и др.), ПЭТ, однофотон-ную эмиссионную КТ (от англ. *Single Photon Emission Computed Tomography* - SPECT).

К дополнительным методам исследования больных эпилепсией относят: осмотр глазного дна, биохимическое исследование крови, кардиологические исследования (эхокардиография, ЭКГ), особенно у лиц пожилого возраста.

При применении фенитоина, карбамазепина, валь-проевой кислоты, фенобарбитала, этосуксимида, при-мидона необходим мониторинг их концентрации в крови (одно из основных требований Международных стандартов ведения больных эпилепсией).

14.1.7. Дифференциальная диагностика

Эпилептические приступы необходимо дифференцировать с другими пароксизмальными состояниями неэпилептической природы - психогенными приступами, обмороками, вегетативными кризами, состояниями измененного сознания при психических заболеваниях и т.д. (табл. 14.1).

Таблица 14.1. Дифференциальная диагностика эпилептических приступов

Характеристика	**Эпилептический приступ**	**Обмороки**	**Панические атаки**	**Кардиологическая патология**
Анамнез	Указания на перенесенную ЧМТ, нейроинфекцию, инсульт, злоупотребление алкоголем или лекарственными	Прием пациентом лекарственных средств, снижающих АД	Тревожное состояние пациента	Перенесенные или сопутствующие заболевания сердца

	средствами, наличие эпилепсии у родственников			
Провоцирующие факторы	Депривация сна, прием алкоголя, яркий мелькающий свет	Физическое напряжение, медицинские процедуры, изменение положения головы и движения в шее	Социальные стрессы	Физическое напряжение
Предшествующие симптомы	Короткие по длительности ощущения (уже виденного, различные запахи, дискомфорт в животе, расстройства чувствительности и др.)	Изменениезрения (потемнение в глазах), слабость	Различные опасения, дереализация, одышка, парестезии	Ощущение перебоев в сердце
Клинические проявления приступа	Судороги (тонические, клониче-ские, тонико-клонические), автоматизированные движения, цианоз, прикус языка, непроизвольное мочеиспускание и др.	Бледность, могут быть легкие короткие мышечные подергивания или мышечное напряжение	Ажитация, быстрое дыхание, напряжение рук	Бледность, могут быть легкие короткие мышечные подергивания или мышечное напряжение
Симптомы после приступа	Дезориентация, мышечные боли, сон, очаговая неврологическая симптоматика, прикус языка	Чувство усталости	Чувство усталости	Чувство усталости

14.1.8. Показания для консультации других специалистов

• В случае выявления опухоли мозга, артериове-нозной мальформации или наличия фармакоре-зистентной эпилепсии необходима консультация нейрохирурга.

• Для проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями сердца показана консультация кардиолога.

14.1.9. Лечение

14.1.9.1. ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

• Прекращение эпилептических приступов при минимальных побочных эффектах.

• Улучшение прогноза.

• Улучшение качества жизни.

• У пациентов в состоянии ремиссии - прекращение приема лекарственных средств без возобновления приступов.

Важно подчеркнуть, что у 70% больных правильно подобранная терапия обеспечивает прекращение приступов. Лечение эпилепсии - процесс длительный (многолетний). До назначения противоэпилеп-тических препаратов врач должен провести детальное клиническое обследование больного и ЭЭГ, которые дополняют анализом ЭКГ,

функций почек и печени, крови, мочи, данными МРТ. Больной и его семья должны получить разъяснения о приеме препарата и быть информированы как о реально достижимых результатах лечения, так и о возможных побочных эффектах.

14.1.9.2. ОБЩАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

• Соблюдение лечебно-охранительного режима, исключение факторов, способствующих возникновению приступов (недосыпание, физическое и умственное перенапряжение, гипертермия, прием алкоголя).

• Правильная диагностика типа эпилептических приступов и формы эпилепсии.

• Назначение адекватной лекарственной терапии в зависимости от типа приступов и формы эпилепсии в эффективной дозе.

• Внимание к образованию, трудоустройству, отдыху, социальным проблемам больного эпилепсией.
• Выявление тех причин приступов, которые поддаются лечению (эпилептогенные зоны в мозге, например в области гиппокампа).

Лечение начинают после установления диагноза эпилепсии (при наличии не менее 2 непровоцированных приступов). Только в отдельных случаях (при высокой вероятности повторного приступа и опасности его для больного) противоэпилептическую терапию назначают после одного эпилептического приступа.

14.1.9.3. ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

• Впервые в жизни развившийся эпилептический приступ при наличии очаговой неврологической симптоматики.

• Фармакорезистентная эпилепсия на фоне резкого отягощения течения заболевания; тяжелые побочные эффекты применения противоэпилеп-тических препаратов.

• ЭС.

• Хирургическое лечение эпилепсии.

14.1.9.4. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Основные принципы лекарственной терапии эпилепсии следующие.

1. Назначение адекватной для данных типов приступов и синдромов эпилепсии терапии одним из препаратов (монотерапия!); лечение начинают с небольшой дозы и постепенно увеличивают ее до прекращения приступов или появления признаков передозировки. При недостаточном эффекте уточняют диагноз, проверяют регулярность приема препарата, а также выявляют, достигнута ли максимально

переносимая доза. При применении большинства основных противоэпилептических препаратов необходимо мониторировать их концентрацию в крови.

2. Начало с клинически эффективной или близкой к ней дозы возможно при назначении левети-рацетама, прегабалина, вальпроевой кислоты. При назначении топирамата, ламотриджина, карбамазепина необходимо медленное титрование дозы.

3. У больного с впервые диагностированной эпилепсией лечение может быть начато как с традиционных (как правило, вальпроевая кислота или карбамазепин), так и с новых противоэпи-лептических препаратов, зарегистрированных для применения в режиме монотерапии (леве-тирацетам, топирамат, ламотриджин, зониса-мид, окскарбазепин, габапентин).

4. При парциальной эпилепсии (с парциальными приступами без вторичной генерализации или вторично-генерализованной) в качестве исходной монотерапии следует применять вальпро-евую кислоту, карбамазепин, топирамат, леве-тирацетам, ламотриджин, окскарбазепин, зони-самид. При парциальных приступах фенитоин и фенобарбитал также вполне эффективны, однако, как правило, они не являются препаратами выбора вследствие побочных эффектов. Прегабалин, лакосамид, перампанел и эсликар-базепин используются в качестве препаратов дополнительной терапии.

5. При генерализованных приступах - первично-генерализованных тонико-клонических, абсан-сах (особенно в сочетании с генерализованными приступами в рамках синдромов идиопатиче-ской генерализованной эпилепсии), миокло-нических - препаратом выбора считают валь-проевую кислоту; эффективен ламотриджин. Карбамазепины, окскарбазепин и фенитоин при абсансах и миоклонических приступах противопоказаны. При простых абсансах препаратами выбора считают вальпроевую кислоту или это-суксимид.

6. При недифференцированных приступах следует применять вальпроевую кислоту.

7. Частота приема препаратов зависит от периода их полувыведения. Следует стремиться к минимально возможной при лечении конкретным препаратом частоте приема (не более 2 раз в день). Целесообразно применение пролонгированных форм. Существуют данные о лучшей переносимости и более высокой эффективности препаратов пролонгированного действия за счет стабильной концентрации в плазме. У детей метаболизм препаратов происходит быстрее, поэтому целесообразны более частый прием препаратов и применение более высоких (в расчете на 1 кг массы тела) доз. *У* пожилых пациентов метаболизм ряда противоэпилептических препаратов снижен. Аналогичные дозы лекарств создают более высокую концентрацию в крови у пожилых (по сравнению с пациентами молодого возраста), что обусловливает необходимость начала лечения с малых доз и их тщательного титрования.

8. Только при недостаточной эффективности правильно подобранной монотерапии возможна политерапия. Как правило, политерапия целесообразна после не менее чем 2 последовательных попыток применения препаратов в режиме монотерапии.

9. Необходимо принимать во внимание возможное неблагоприятное взаимодействие препаратов (как нескольких противоэпилептических при политерапии, так и противоэпилептиче-ских и других параллельно принимаемых больным).

10. Отмену препарата необходимо проводить постепенно, с обязательным учетом формы эпилепсии и ее прогноза, возможности возобновления приступов, индивидуальных особенностей пациента (следует принимать во внимание как медицинские, так и социальные факторы). Отмену противоэпилептической терапии проводят, как правило, не менее чем через 2-3 года (рекомендуют также срок до 5 лет) после полного прекращения приступов.

11. Прием противоэпилептических препаратов при беременности и кормлении грудью. Эпилепсия, за исключением редких случаев, не является противопоказанием для беременности и родов. Беременные должны находиться под совместным наблюдением лечащего эпилептолога и акушера-гинеколога. С одной стороны, прекращение приема препаратов может вызвать нарастание тяжести и частоты приступов, что крайне неблагоприятно для плода и беременной, с другой - женщины должны быть информированы о возможности тератогенного действия противоэпилептических препаратов. Желательна подготовка к беременности, оптимизация противоэпилептической терапии до ее наступления. Считается, что абсолютно безопасных противоэпилептических препаратов не существует. Согласно данным FDA на январь 2015 г. такие препараты, как зониса-мид, лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, перампанел, эсликарбазепин, этосуксимид, относятся к категории С, а такие, как вальпроат, карбамазепин, клоназепам, при-мидон, топирамат, фенитоин, - к категории D. Причем карбамазепин еще в 2012 г. относился к категории С. При подготовке к беременности и на протяжении I триместра на фоне приема противоэпилептических препаратов рекомендуют прием фолиевой кислоты (5 мг/сут), а также дополнительное обследование (определение α-фетопротеина и УЗИ плода). Грудное вскармливание возможно при приеме большинства противоэпилептических препаратов в терапевтических дозах. Необходимо наблюдение у педиатра и эпилептолога.

12. Следует с осторожностью относиться к назначению воспроизведенных препаратов (джене-рики) у больных эпилепсией и избегать перевода с оригинальных препаратов на дженерики, с одних дженериков на другие, особенно при достижении медикаментозной ремиссии, так как даже при небольших фармакокинетических различиях возможно возобновление приступов.

13. Необходим учитывать интересы больного (баланс эффективности, побочных эффектов и стоимости лекарств).

14. Фармакорезистентность - продолжение приступов, несмотря на адекватное противоэпилеп-тическое лечение, включая комбинированную терапию минимум 2 противоэпилептическими препаратами, содержание которых в плазме соответствует или превышает необходимый терапевтический уровень, - требует дополнительного обследования больного и решения вопроса о хирургическом лечении эпилепсии.

14.1.9.5. ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫЕ ЭПИЛЕПСИИ

Доля больных с фармакорезистентными формами эпилепсий, приводимая различными авторами, варьирует от 20 до 30%. Теоретически «неуправляемость», или резистентность, приступов определяют как персистирование приступов, несмотря на лечение максимально толерантными дозами всех имеющихся в распоряжении противоэпилептических препаратов в монотерапии и во всех возможных комбинациях. Данное определение весьма сложно использовать на практике. Существует довольно много противоэпилеп-тических препаратов и еще большее число их возможных комбинаций. Даже при возможно кратких сроках применения каждого препарата и каждой комбинации лекарств необходим десяток лет, чтобы удовлетворить вышеописанное определение. В настоящее время наиболее часто используют следующее определение: фармакорезистентность - невозможность достичь полного или почти полного контроля над приступами с помощью адекватно подобранных противоэпилеп-тических средств. Фармакорезистентность считают установленной при отсутствии достаточного эффекта при применении препаратов первого ряда (карбама-зепина, вальпроевой кислоты, фенитоина/«новых» противоэпилептических средств) в монотерапии и в комбинации в максимально переносимых дозах и с приемлемыми для пациента побочными эффектами. Понятие фармакорезистентности конкретно именно для данной комбинации препаратов и применяемых доз.
Многие аспекты проблемы фармакорезистентной эпилепсии до настоящего времени не уточнены, в частности, остается неясным, предопределено ли развитие резистентности уже во время первого приступа или она развивается через какое-то время.

При идиопатических эпилепсиях (абсансной, юве-нильной миоклонической) приступы обычно прекращаются на фоне адекватной терапии. Полностью излечиваются некоторые парциальные эпилепсии (например, роландическая) либо выздоровление наступает даже при отсутствии лечения по достижении больным определенного возраста. В то же время существуют эпилептические синдромы, которые имеют тенденцию к прогрессированию и, соответственно, повышенному риску развития резистентности (например, медиобазальная височная эпилепсия). У большинства

пациентов с медиобазальной височной эпилепсией при гистопатологическом исследовании и МРТ выявляют признаки повреждения мозга. Из анатомических особенностей, способствующих формированию фармакорезистентной эпилепсии, следует отметить склероз гиппокампа (или медиальный височный склероз) и дисплазию коры. В части случаев резистентность может быть связана с индивидуальной нечувствительностью пациента к противоэпилептическому препарату.

Помимо истинной фармакорезистентности, неудачи в лечении могут быть связаны с диагностическими и терапевтическими ошибками. К наиболее частым диагностическим ошибкам следует отнести неправильное определение типа приступа и формы эпилепсии, что приводит к назначению неэффективного противоэпи-лептического препарата. Патогенез первично-генерализованной и парциальной эпилепсии различается, что обусловливает необходимость дифференцированного терапевтического подхода. Наиболее частые терапевтические ошибки следующие.

• Несоблюдение больным режима терапии (пропуск приема препарата из-за проблем с памятью или зрением, постиктальной спутанности; отказ от предписанного лечения из-за отрицания эпилепсии и потребности в лечении, беспокойства относительно побочных эффектов, финансовой неспособности позволить себе необходимое лечение и др.).

Нарушение схемы применения противоэпи-лептических препаратов. Оптимальная тактика заключается в систематическом увеличении дозировки под контролем концентрации препарата в плазме крови, пока приступы не прекратятся или неблагоприятные эффекты не станут плохо переносимыми. Терапию следует начинать с одного препарата первого ряда, при неэффективности либо плохой его переносимости уже на ранних этапах титрования дозы назначают альтернативный препарат, и только при отсутствии эффекта последнего возможен переход на лечение 2 препаратами. Следует помнить, что неэффективность лечения может быть связана с диагностическими ошибками или сохранением провоцирующих приступы факторов. При комбинации противоэпилептических препаратов надо учитывать фармакокинетиче-ское взаимодействие. Желательно использование препаратов с различными механизмами действия, различными возможными побочными эффектами, как непосредственными, так и отсроченными.

Следует учитывать, что при применении ряда препаратов возможно увеличение частоты или тяжести некоторых типов приступов (табл. 14.2).

Таблица 14.2. Возможное ухудшение или усугубление частоты приступов при применении противоэпилептических препаратов

Препарат	**Синдром**	**Приступы/симптомы, которые могут усиливаться на фоне приема препарата**
	Абсансная эпилепсия	Абсансы, миоклонии

Карбамазепин, окскарбазепин	Ювенильная миоклоническая эпилепсия	Миоклонические приступы
	Прогрессирующая миоклоническая эпилепсия	Миоклонии
	Роландическая эпилепсия	Комплексы «пик-волна» во время медленного сна, негативный миоклонус
Фенитоин	Абсансная эпилепсия	Абсансы
	Прогрессирующая миоклоническая эпилепсия	Мозжечковая симптоматика
Фенобарбитал	Абсансная эпилепсия	Абсансы (при назначении высоких доз)
Бензодиазепины	Синдром Леннокса-Гасто	Тонические приступы
Ламотриджин	Тяжелые миоклоничесие эпилепсии	При назначении высоких доз
	Ювенильная миоклоническая эпилепсия	Миоклонические приступы
Габапентин	Абсансная эпилепсия	Абсансы
	Эпилепсии с миоклониями	Миоклонии

14.1.9.6. ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Оперативное лечение эпилепсии - любое нейрохирургическое вмешательство, первичной целью которого является уменьшение выраженности эпилепсии. Наиболее часто хирургическое лечение эпилепсии у взрослых проводят при одном из вариантов височной эпилепсии - мезиальном темпоральном склерозе. В целом при планировании хирургического лечения эпилепсии необходимо тщательное предоперационное обследование:

• видео-ЭЭГ-регистрация приступов;

• клинические и ЭЭГ-признаки наличия фокальной/региональной области эпилептогенеза (для резекционной хирургии) или генерализованной эпилептической активности на ЭЭГ во время приступа (для каллозотомии);

• достоверные данные о локализации эпилепто-генной зоны, включая анатомические особенности и характер распространения (МР-тип, локализация, степень поражения);

• определение (возможного) функционального дефекта в результате операции с использованием нейропсихологического тестирования и/или функционального картирования, фармакологических тестов.

Характер оперативного вмешательства определяется данными предоперационного обследования конкретного больного. Применяют следующие типы оперативных вмешательств.

• Хирургическое удаление эпилептогенной ткани мозга: кортикальная топэктомия, лобэктомия, мультилобэктомия, гемисферэктомия; селективные операции - амигдало-гиппокампэктомия.

• Каллозотомия и функциональное стереотакси-ческое вмешательство.

• Вагус-стимуляция (введение особого прибора, обеспечивающего специальные режимы стимуляции блуждающего нерва).

Существуют строгие показания к каждому виду вмешательств. Хирургические вмешательства проводят только в специализированных нейрохирургических клиниках. Необходима команда высококвалифицированных специалистов, включающая нейрохирургов, неврологов-эпилептологов, нейрорадиологов, нейропсихологов, нейрореаниматологов, нейрофизиологов, врачей других специальностей.

14.1.9.7. ОСНОВНЫЕ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Ниже приводятся основные сведения по противо-эпилептическим препаратам. Следует учитывать, что у новых и новейших противоэпилептических препаратов инструкции к применению могут обновляться по показаниям, дозам и возрастным периодам.

Вальпроевая кислота

Вальпроевая кислота (также применяют ее натриевую соль) - один из наиболее эффективных противо-судорожных препаратов. Препарат эффективен при всех типах эпилепсии и эпилептических приступов.
Вальпроевая кислота ингибирует вольтаж-зависимые натриевые каналы, а также воздействует на ГАМК-ергическую систему. Полагают, что вальпроевая кислота ингибирует ГАМК-трансаминазу (фермент, расщепляющий ГАМК) и повышает активность декарбоксилазы глутаминовой кислоты (фермент, участвующий в синтезе ГАМК). Вальпроевая кислота увеличивает вызванное ГАМК постсинаптическое ингибирование.

Фармакокинетика. Вальпроаты при пероральном приеме хорошо всасываются. Всасывание несколько замедляется при приеме после еды. Связывание с белками плазмы крови - приблизительно 90%. Метаболизм происходит преимущественно в печени (гидроксили-рование и связывание с глюкуронидом). Выводятся с мочой в виде глюкуронида. Вальпроевая кислота ингибирует микросомальные ферменты (цитохромы) печени, поэтому ее применение вызывает увеличение концентрации в крови других противоэпилептических препаратов (фенобарбитала, ламотриджина, активного метаболита карбамазепина). При регулярном приеме равновесная концентрация вальпроевой кислоты достигается на 3-4-й день лечения. $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты составляет 15-17 ч. Клиренс свободной валь-проевой кислоты у пожилых снижается.

Показания. Вальпроевая кислота эффективна как при генерализованных, так и при парциальных приступах, а также при труднодифференцируемых приступах. Препарат выбора при лечении генерализованных эпилепсий, особенно при сочетании абсансов и генерализованных тонико-клонических приступов. Подтверждена во многих исследованиях высокая эффективность вальпроатов в лечении парциальных эпилепсий.

Дозы и применение при эпилепсии у взрослых - перорально начиная с 300-500 мг/сут (500 мг в 2 приема) с постепенным увеличением на 250300 мг/нед до достижения поддерживающей дозы 1000-3000 мг. Терапевтическая концентрация в плазме крови - 50-150 мкг/мл. Частота приема - 3 раза в сутки. Целесообразно применение ретардных форм - 1-2 раза в сутки. У детей лечение начинают с 15-20 мг/кг, поддерживающая доза - 30-50 (иногда до 80) мг/кг в день (пролонгированые формы назначают детям с массой тела более 17 кг).
При эпилептическом статусе, а также при временной невозможности перорального приема показано внутривенное введение (при этом доза эквивалентна пероральной).

Габапентин

Новый противоэпилептический препарат, сходен по структуре с нейротрансмиттером ГАМК, однако не оказывает ГАМК-ергического действия. Механизм заключается в воздействии на вольтаж-зависимые кальциевые каналы.

Фармакокинетика. Биодоступность габапентина не пропорциональна дозе: при увеличении дозы она снижается. Абсолютная биодоступность габапентина в капсулах составляет около 60%. C_{max} достигается через 2-3 ч, период полувыведения ($T_{1/2}$) не зависит от дозы и составляет в среднем 5-7 ч, практически не связывается с белками плазмы (<3%), выводится исключительно почками в неизмененном виде, метаболизму не подвергается.

Показания. Эпилепсия: парциальные приступы со вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей старше 12 лет (монотерапия); парциальные приступы с вторичной генерализацией и без нее у взрослых (как дополнительный противоэпилепти-ческий препарат); резистентная форма эпилепсии у детей старше 3 лет (дополнительный противоэпилеп-тический препарат).

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Симптомы вазодилатации, увеличение массы тела, сонливость, головокружение, атаксия, нистагм (дозозависимый), повышенная утомляемость, тремор, дизартрия; редко - тошнота, рвота, боль в животе, повышение аппетита, ГБ, амнезия, депрессия, миалгия, артралгия.

Предостережения. С осторожностью следует применять у больных с почечной недостаточностью.

Дозы и применение. При эпилепсии у взрослых и детей старше 12 лет: внутрь по 300 мг 3 раза в сутки в 1-е сутки, эффективная доза 900-3600 мг/сут. Дети в возрасте 3-12 лет: 25-35 мг/кг в сутки (3 равные дозы).

Зонисамид

Относится к группе новых противоэпилептических препаратов с множественным механизмом действия (блокирует потенциал-чувствительные натриевые и кальциевые каналы, усиливает тормозное влияние ГАМК, блокирует карбоангидразу).

Фармакокинетика. Зонисамид почти полностью абсорбируется после перорального приема, максимальная концентрация (C_{max}) в плазме достигается в течение 2-5 ч. Абсолютная биодоступность оценивается на уровне 100%. Связывается с белками плазмы на 40-50%. Равновесное состояние достигается в течение 13 дней. Зонисамид метаболизируется с участием изофермента CYP3A4, с последующей глюкуронизацией. Информация об аутоиндукции отсутствует. Период полувыведения ($T_{1/2}$) - около 60 ч и не зависит ни от величины принимаемой дозы, ни от длительности лечения.

Показания. Монотерапия у взрослых пациентов впервые диагностированной фокальной эпилепсии с вторичной генерализацией или без. В составе дополнительной терапии у взрослых, подростков и детей с 6 лет с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без.

Противопоказания. Гиперчувствительность к активному веществу, какому-либо из вспомогательных веществ или к сульфонамидам, детский возраст до 6 лет, у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, одновременное применение у детей, с ингибиторами карбоангидразы, такими как топира-мат и ацетазоламид.

Дозы и применение. Форма выпуска: капсулы 25, 50, 100 мг. Начальная дозировка при монотерапии 100 мг/сут (1-2 нед), 200 мг/сут (3-4 нед), 300 мг/сут (4-5 нед) до максимальной суточной 500 мг. 2-кратный прием препарата необходим на этапе титрации при дополнительной терапии парциальной эпилепсии. В качестве дополнительной терапии у взрослых доза препарата увеличивается на 50 мг в неделю, начальная дозировка 25-25 (1 нед), 50-50 (2 нед), с еженедельным увеличением на 50 мг до максимальной суточной дозы 500 мг.

Карбамазепин

Карбамазепин - один из основных противоэпи-лептических препаратов. Оказывает противоэпилеп-тическое, аналгезирующее, антидепрессивное и нор-мотимическое действие.

Влияет на вольтаж-зависимые натриевые каналы. В настоящее время известно, что карбамазепин, как и фенитоин, вызывает различные варианты блокады натриевых каналов. Эти средства оказывают тормозное действие на постоянные высокочастотные разряды нейронов, которые играют значительную роль в процессах нейрональной возбудимости. Подобное действие усиливается при деполяризации мембран и уменьшается при гиперполяризации. Вероятно, торможение постоянных

высокочастотных разрядов нейронов достигается преимущественным присоединением этих препаратов к вольтаж-зависимым натриевым каналам, находящимся в инактивированном состоянии. Основной метаболит карбамазепи-на - 10,11-эпоксикарбамазепин - оказывает дополнительное противоэпилептическое действие посредством тех же механизмов.

Фармакокинетика. При пероральном приеме медленно всасывается приблизительно 75-85% препарата. После однократного приема 200 мг карба-мазепина C_{max} в плазме достигается через 12 ч, после приема ретардированной формы - через 24 ч. При приеме таблеток ретард 2 раза в сутки суточные колебания концентрации активного вещества весьма небольшие. Прием пищи существенно не влияет на скорость и степень всасывания карбамазепина. Связывание карбамазепина с белками плазмы крови составляет 70-80%. Метаболизируется в печени с образованием более 32 метаболитов, некоторые из них обладают противоэпилептической активностью. Основной фермент, обеспечивающий биотрансформацию, - цитохром Р450. $T_{1/2}$составляет в среднем 16-24 ч. У пациентов, принимающих одновременно другие препараты, индуцирующие ту же ферментную систему печени (фенитоин, фенобарбитал), $T_{1/2}$ составляет 9-10 ч. 72% принятой дозы карбамазепина выводится с мочой, 28% - с калом. У детей вследствие более высокой элиминации карбамазепина может понадобиться более высокая доза препарата из расчета на 1 кг массы тела по сравнению со взрослыми.
Показания. Эффективен при парциальных приступах с вторичной генерализацией или без таковой. Первично-генерализованные тонико-клонические приступы (но не другие генерализованные приступы).

Дозы и применение при эпилепсии у взрослых - перорально начиная с 200 мг/сут в 2 приема с постепенным увеличением на 200 мг/нед до достижения поддерживающей дозы 600-1200 мг. Максимальная доза - 1600 мг/сут. Терапевтическая концентрация в плазме крови - 4-12 мкг/мл. Частота приема - 3 раза в сутки. Целесообразно применение ретардных форм 1-2 раза в сут.

У детей лечение начинают с 10-15 мг/кг, поддерживающая доза - 10-30 мг/(кг/сут).

Клоназепам

Клоназепам оказывает противоэпилептическое, анксиолитическое, миорелаксирующее и снотворное действие.

Противоэпилептическое действие связано в основном с воздействием на рецепторы ГАМК, а также влиянием на вольтаж-зависимые натриевые каналы.

Фармакокинетика. При пероральном приеме хорошо всасывается. Связывание с белками плазмы крови - 47%. Метаболизируется в печени с формированием 5 метаболитов, выводится почками.

Показания. Применяют при абсансах (однако кло-назепам не относится к препаратам выбора вследствие побочных явлений и возможного привыкания). Также показан в качестве исходной или дополнительной терапии при атипичных абсансах, атонических, мио-клонических приступах.

Дозы и применение при эпилепсии у взрослых - перорально начиная с 1 мг (0,5 мг пожилым) обычно на ночь в течение 4 дней, затем постепенно увеличить до поддерживающей дозы 2-6 мг в течение 2-4 нед. Максимальная доза - 20 мг/сут. Терапевтическая концентрация в плазме крови – по 0,02-0,08 мкг/мл. Частота приема - 3 раза в сутки. У детей до 10 лет - 0,01-0,03 мг/кг; в возрасте до 1 года начинать с 0,25 мг и увеличивать до 0,5-1 мг; 1-5 лет - до 1-3 мг; у детей 5-12 лет лечение начинают с 0,5 мг и увеличивают до 3-6 мг.

Лакосамид

Относится к препаратам новейшего поколения. Являясь по структуре функционализированной ами-ноксилотой, лакосамид избирательно усиливает медленную инактивацию потенциалзависимых натриевых каналов, что ведет к стабилизации гипервозбудимых мембран нейронов.

Фармакокинетика. Лакосамид быстро и полностью всасывается после приема внутрь. Биодоступность после приема в таблетках достигает 100%, максимальная концентрация (C_{max}) - через 0,5-4 ч, степень связывания с белками плазмы - менее 15%; экскреция 95% лакосамида осуществляется через почки в неизмененном виде и в виде нескольких метаболитов.

Показания. В качестве дополнительной терапии парциальных судорожных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, у пациентов с эпилепсией в возрасте от 16 лет и старше.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому компоненту препарата. Атриовентрикулярная блокада II или III степени.

Дозы и применение при эпилепсии. Внутрь в 2 приема - утром и вечером, вне зависимости от времени приема пищи. Стартовая доза составляет 50 мг 2 раза в день. Через 1 нед дозу увеличивают до 100 мг 2 раза в день. С учетом эффективности и переносимости поддерживающую дозу можно увеличить до 150 мг 2 раза в день на 3-й неделе приема до максимальной суточной дозы 400 мг/день (200 мг 2 раза в день) с 4-й недели. Равновесная концентрация в плазме достигается в течение 3 дней. Лакосамид также может быть применен внутривенно, разовая насыщающая доза составляет 200 мг.

Ламотриджин

Ламотриджин - один из противоэпилептических препаратов нового поколения, принадлежит к числу препаратов широкого спектра действия. Эффективен при синдроме Леннокса-Гасто.

Противоэпилептическое действие обусловлено тем, что ламотриджин является антагонистом рецепторов глутамата, а также связано с влиянием на вольтаж-зависимые натриевые каналы.

Фармакокинетика. При пероральном приеме быстро и полностью всасывается. Связывание с белками - 55%. Метаболизируется в печени с образованием 2-и-глюкуронида. $T_1/_2$ составляет около 30 ч. В то же время при назначении вместе с карбамазепи-ном, фенитоином, фенобарбиталом $T_{1/2}$ уменьшается до 15 ч, а при параллельном приеме вальпроатов - увеличивается до 60 ч.

Показания. Эффективен в лечении различных типов приступов, включая простые и сложные парциальные, вторично- и первично-генерализованные приступы и абсансы. Оказывает благоприятное воздействие препарата на когнитивные функции, настроение и поведение больных. Как у детей, так и у взрослых пациентов ламотриджин достаточно эффективен при лечении широкого спектра различных типов приступов, в том числе синдрома Леннокса-Гасто. В то же время следует помнить о возможности усугубления различных приступов при тяжелой младенческой миоклонической эпилепсии. Улучшение когнитивных функций, настроения и поведения отмечено в ряде исследований при лечении ламотриджином детей с эпилепсией без психических нарушений или в сочетании с ними.

Ламотриджин используют в качестве монотерапии и дополнительной терапии парциальных и генерализованных приступов (в том числе простых и сложных парциальных, вторично-, первично-генерализованных и абсансах).

Дозы и применение. При монотерапии у взрослых начинают с 25 мг с последующим повышением на 25 мг, затем на 50 мг до достижения поддерживающей дозы 100-200 мг/сут в 2 приема. Дозу следует повышать очень медленно, не более 1 раза в 2-3 нед. У взрослых, принимающих лекарственные средства, индуцирующие ферменты печени, лечение начинают с 50 мг с последующим повышением на 50 мг до достижения поддерживающей дозы 300-400 мг в 2 приема. У детей от 2 до 12 лет начинают с 2 мг/кг в сутки в 2 приема до достижения поддерживающей дозы 5-15 мг/кг в 2 приема. У взрослых, принимающих ингибиторы ферментов печени (вальпроевую кислоту), следует начинать с 25 мг, медленно увеличивать дозу на 25 мг до достижения поддерживающей дозы 100-200 мг. У детей начинают с 0,15 мг/кг и медленно повышают до 1-5 мг/кг.

Леветирацетам

Леветирацетам - противоэпилептический препарат нового поколения, отличается высокой эффективностью (в том числе при фармакорезистентной эпилепсии), хорошей переносимостью, широким спектром действия и благоприятным фармакокинетическим профилем. Оказывает позитивное влияние на когнитивные функции.

Леветирацетам - антагонист белков SV2, структурно гомологичных транспортным белкам.

Фармакокинетика. Фармакокинетические свойства близки к оптимальным. При пероральном приеме практически полностью всасывается; связывается с белками менее чем на 10%, проходит через ГЭБ. Не метаболизируется в печени, выделяется с мочой в неизмененном виде (70% препарата) или в виде неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ - 6-8 ч, у пожилых - 10-11 ч.

Показания. В качестве монотерапии при лечении парциальных приступов со вторичной генерализацией или без нее у взрослых и подростков старше 16 лет. Дополнительная терапия парциальных приступов со вторичной генерализацией или без нее у взрослых и детей старше 4 лет, миоклонических приступов у взрослых и подростков старше 12 лет, страдающих ювенильной миоклонической эпилепсией, первично-генерализованных судорожных (тонико-клониче-ские) приступов у взрослых и подростков старше 12 лет, страдающих идиопатической генерализованной эпилепсией.

Дозы и применение. У взрослых - перорально по 1-3 г в день в 2 приема. Начальная доза 500 мг 2 раза в сутки (начало лечения с клинически эффективной дозы) с увеличением на 500 мг/сут каждые 2-4 нед. Пролонгированную норму препарата можно назначать один раз в сутки. У пожилых $T_1/_2$ увеличивается, поэтому следует применять более низкие дозы. Имеется также инъекционная форма леветира-цетама, содержащая 500 мг препарата в 5 мл. В России в 2016 г. зарегистрирована пролонгированная форма леветирацетама с возможностью приема препарата один раз в сутки. Данная форма может способствовать повышению приверженности пациентов к терапии.

Окскарбазепин

Противоэпилептический препарат нового поколения. Противоэпилептическое действие реализуется в основном через активный метаболит 10-моногидроксидериват путем блокады потенциалзависимых Na+-каналов, а также путем модуляции K^+-Ca^{2+} -каналов.

Фармакокинетика. Всасывается полностью при пероральном приеме, быстро метаболизируется в печени с образованием активного метаболита, около 40%

связывается с белками плазмы, выводится в виде метаболитов преимущественно почками.

Побочные эффекты. Часто - сонливость, ГБ, головокружение, диплопия, тошнота, рвота, чувство усталости (более чем у 10%), атаксия, раздражительность, рвота, летаргия, нистагм, тремор, ухудшение аппетита, гиперурикемия, гипонатриемия; редко - ангионевротический отек, сыпь; очень редко - аритмия и АВ-блокада. Гипонатриемия отмечается чаще, чем при использовании карбамазепина.

Показания. При парциальных приступах со вторичной генерализацией или без нее, первично-генерализованных тонико-клонических приступах.

Дозы и применение. В виде монотерапиии, в комбинации с другими препаратами. Начальная доза - 600 мг/сут в 2 приема. Средняя доза - 900-2400 мг/ сут. Дозу можно увеличивать не более чем на 600 мг/сут с интервалами 1 нед. У детей начальная доза 8-10 мг/кг в сутки в 2 приема, средняя - 30 мг/кг в сутки.

Перампанел

Перампанел относится к новейшим противоэпи-лептическим препаратам и является первым в своем классе селективным неконкурентным антагонистом ионнотропных АМПА-глутаматных рецепторов пост-синаптических нейронов.

Фармакокинетика. Линейная. Перампанел быстро и полностью всасывается после приема внутрь. Степень связывания с белками плазмы - около 95%. Метаболизм перампанела осуществляется путем первичного окисления (изофермент CYP 3A) и глюку-ронирования, однако метаболизм еще до конца не изучен. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 105 ч, а при совместном применении с карбама-зепином - 25 ч. Выведение препарата осуществляется в 70% с калом и 30% с мочой.
Показания. В составе дополнительной терапии парциальных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, у пациентов с эпилепсией в возрасте от 12 лет и старше. В качестве дополнительной терапии первично-генерализованных тонико-клонических приступов также, с 12-летнего возраста.

Противопоказания. Гиперчувствительность к перампанелу или вспомогательным средствам, тяжелая почечная или печеночная недостаточность, непереносимость галактозы, недостаточность лактазы.

Дозы и применение. Перампанел принимают внутрь 1 раз в сутки перед сном независимо от приема пищи. Таблетку проглатывают целиком (нельзя делить, разжевывать). Стартовая доза составляет 2 мг/сут. Еженедельное увеличение дозы - 2 мг (можно увеличивать медленнее - 1 раз в 2 нед) до максимальной - 12 мг/сут.

Прегабалин

Новый противоэпилептический препарат. Механизм опосредован через дополнительную субъединицу (α2-дельта-протеин) вольтаж-зависимых Ca^{2+}-ка-налов в ЦНС.

Фармакокинетика. Биодоступность - около 90%, не зависит от дозы. C_{max} при однократном и повторном применении - 1 ч. Фармакокинетика в диапазоне рекомендуемых суточных доз имеет линейный характер. Не связывается с белками плазмы, практически не подвергается метаболизму. Не взаимодействует с другими лекарственными средствами, в том числе с оральными контрацептивами; как правило, хорошо переносится. $T_{1/2}$ - 6,3 ч. Выводится почками в неизмененном виде (98%) и в виде N-метилированного производного прегабалина (0,9%).

Показания. Дополнительная терапия при лечении больных с парциальными приступами со вторичной генерализацией или без нее. Нейропатическая боль.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату или его компонентам, возраст до 18 лет.

Побочные эффекты. Сонливость, головокружение, атаксия, нарушение внимания, ухудшение памяти, тремор, повышение аппетита, диплопия и др.
Дозы и применение. Взрослым внутрь 150600 мг/сут в 2-3 приема. Начальная доза 150 мг/сут с увеличением на 150 мг/сут каждые 3-7 сут. Пожилым рекомендуют более низкие дозы. При хронической почечной недостаточности - индивидуальный подбор дозы в зависимости от клиренса креатинина.

Руфинамид

Противоэпилептический препарат новейшего поколения, оказывает влияние на Na+каналы.

Фармакокинетика. $C_{тах}$ достигается через 6 ч. Однократный прием пищи повышает биодоступность руфинамида приблизительно на 34%, а $C_{тах}$ на 56%. Связывание с белками крови *in vitro* составляет около 34%, преимущественно с альбумином (80%). Руфинамид метаболизируется путем гидролиза до фармакологически неактивных производных. $T_{1/2}$ - 6-12 ч. Биодоступность руфинамида дозозависима: по мере увеличения дозы она снижается.

Показания. Применяется в составе дполнительной терапии при синдроме Леннокса-Гасто в возрасте старше 4 лет.

Противопоказания. Гиперчувствительность к компонентам препарата и производным триазола. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюко-зо-галактозная мальабсорбция.

Дозы и применение. Руфинамид принимают внутрь 2 раза в сутки во время еды, запивая водой. Таблетки можно измельчать. Пациентам с массой тела менее 30 кг, не принимающим вальпроевую кислоту, лечение начинают с суточной дозы 200 мг и повышают на 200 мг в 2 дня до максимально рекомендованной дозы 1000 мг/сут. Если пациент получает вальпроат, титрация руфинамида происходит в таком же режиме, однако максимальная доза рекомендована 600 мг/сут. У подростков, взрослых дозы препарата могут быть значительно более высокими в зависимости от массы тела: при массе более 70 кг максимальная рекомендованная суточная доза руфинамида составляет 3200 мг.

Топирамат

Топирамат - противоэпилептический препарат нового поколения, обладает нейропротективными свойствами.
В основе противоэпилептического действия топи-рамата лежит модуляция активности вольтаж-зависимых натриевых каналов, потенцирование вызванного ГАМК-потока ионов хлора, ингибирование кальциевых каналов, блокада каинатных рецепторов глутамата, ингибирование изоферментов карбоангидразы. Экспериментальные исследования продемонстрировали нейропротективный эффект топирамата с возможным влиянием на прогрессирование заболевания.

Фармакокинетика. При пероральном приеме всасывается быстро и почти полностью (81%). Прием пищи не оказывает клинически значимого действия на биодоступность топирамата. Незначительно связывается с белками плазмы крови (13-17%). Фармакокинетика носит линейный характер. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно с мочой. Хорошо проходит через гематоэнцефалический, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко. Взаимодействие топирамата с другими противоэпилептическими препаратами незначительно.

Показания. Применяют при парциальных или генерализованных тонико-клонических приступах как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Применяют в качестве средства дополнительной терапии при лечении приступов, связанных с синдромом Леннокса-Гасто.

Дозы и применение. У взрослых суточная доза составляет 200-600 мг в 2 приема. Максимальная доза - 1600 мг/сут. Начинают с 25 мг на ночь в течение 1-й недели, затем дозу постепенно увеличивают на 25-50 мг в 2 приема; как правило, увеличение дозы производится медленно, с интервалом 1-2 нед. Медленный темп титрования позволяет значительно уменьшить частоту нежелательных явлений. Детям старше 2 лет в 1-ю неделю лечения назначают по 0,5-1 мг/кг перед сном, затем дозу постепенно повышают на 0,5-1 мг/кг в сутки в 2 приема.

Фенитоин

Фенитоин относительно эффективен, но не относится к препаратам выбора вследствие достаточно выраженных побочных эффектов и нелинейной фар-макокинетики.

Противоэпилептическое действие фенитоина в основном связано с влиянием на вольтаж-зависимые натриевые каналы.

Фармакокинетика. При пероральном приеме медленно всасывается приблизительно 85% препарата. Связывание с белками - 69-96%. Фармакокинетика фенитоина отличается нелинейным характером. Фенитоин метаболизируется с помощью печеночных ферментов, возможности которых ограничены и их насыщение наступает при концентрациях в пределах терапевтического коридора. Время полувыведения фенитоина увеличивается с повышением концентрации в плазме, и изменять дозу препарата надо очень осторожно, так как даже небольшое изменение в дозировке вызывает значительные изменения в концентрации в плазме с высокой вероятностью побочных явлений. Аналогично при снижении дозы возможно резкое уменьшение концентрации препарата в крови с возобновлением приступов. У пожилых людей отмечено снижение метаболизма фенитоина, вследствие чего насыщение ферментов, метаболизирующих препарат, наступает при его более низкой концентрации, чем у молодых пациентов. Время до достижения стабильного состояния после изменения дозы может варьировать от 5 до 28 дней. Концентрация препарата в плазме при приеме одной дозы не позволяет прогнозировать ее значения при иной дозировке.

Показания. Эффективен при всех формах приступов, за исключением абсансов.

Дозы и применение при эпилепсии у взрослых - перорально во время или после еды, сначала 150-300 мг/сут в 3 приема, затем с постепенным медленным увеличением на 100 мг/мес до достижения поддерживающей дозы 300-500 мг/сут. Терапевтическая концентрация в плазме крови - 10-40 мкг/мл. У детей лечение начинают с 5 мг/кг в сутки в 2 приема, поддерживающая доза - 4-8 мг/кг в сутки, максимальная доза - 300 мг/сут.

Фенобарбитал

Фенобарбитал достаточно эффективен, но не относится к препаратам выбора вследствие выраженных побочных эффектов. Оказывает противоэпилептиче-ское, седативное, снотворное и миорелаксирующее действие.

Противоэпилептическое действие связано в основном с влиянием на вольтаж-зависимые натриевые каналы и на рецепторы ГАМК. На клеточном уровне показано, что фенобарбитал вызывает удлинение ингибиторного потенциала вследствие увеличения среднего времени открытия хлорных каналов.

Фармакокинетика. При пероральном приеме медленно всасывается 75-85% препарата. Связывание с белками - 50% у взрослых и 30-40% - у маленьких детей. Хорошо проходит через плаценту. Метаболизируется в печени. Выводится почками. Клиренс фенобарбитала у пожилых изучен недостаточно, существуют данные, что он снижается. У пожилых отмечено умеренное повышение периода полувыведения фенобарбитала. Поэтому у этой категории пациентов следует применять более низкие поддерживающие дозы.

Показания. Эффективен при всех типах приступов, за исключением абсансов.

Дозы и применение при эпилепсии у взрослых - перорально начиная с 90 мг в вечернее время или 2 раза в день. Суточная доза у взрослых - 90-250 мг. Терапевтическая концентрация в плазме - 10-40 мкг/мл. Детям назначают по 3-5 мг/кг в сутки. Дозы медленно повышают и медленно снижают.

Примидон

Примидон в печени частично превращается в фенобарбитал и фенилэтилмалонамид, обладающие про-тивоэпилептической активностью.

Дозы и применение у взрослых - пероральь-но после еды, начинают с 100-125 мг в вечернее время, затем каждые 3 дня суточную дозу увеличивают на 250 мг до поддерживающей дозы 750-1000 мг. Терапевтическая концентрация в плазме - 5-12 мг/мл. Детям назначают по 12-25 мг/кг в сутки (поддерживающая доза).

Эсликарбазепин

Эсликарбазепин является новейшим противо-эпилептическим препаратом с уникальным механизмом действия, заключающимся в длительной (секунды-минуты) инактивации потенциал-зависимых Na^{+}-каналов, дополнительный антиэпилептический эффект связан с влиянием на Ca^{2+}-каналы. Фармакологическая активность эсликарбазепина ацетата проявляется главным образом посредством его активного метаболита - эсликарбазепина.

Фармакокинетика. Биодоступность препарата высокая, так как количество метаболитов, обнаруживаемых в моче, превышает 90% дозы эсликарбазепина ацетата. Эсликарбазепина ацетат быстро метаболи-зируется в печени в свой главный активный метаболит - эсликарбазепин путем гидролиза. C_{max} эсликар-базепина в плазме составляет 2-3 ч, связывание препарата с белками плазмы низкое (<40%) и не зависит от его концентрации, $T_1/_2$ - 20-24 ч, равновесная концентрация достигается через 4-5 дней применения препарата 1 раз в сутки. Метаболиты эсликарбазепина ацетата выводятся из системного кровотока главным образом почками, в неизмененном виде и в виде конъ-югатов с глюкуроновой кислотой. Фармакокинетика линейная, дозозависимая.

Показания. Назначают взрослым (с 18 лет) в качестве препарата дополнительной терапии при парциальных эпилептических приступах с вторичной генерализацией или без.

Противопоказания. Гиперчувствительность к эсликарбазепина ацетату, другим производным кар-боксамида (например, карбамазепину, окскарбазе-пину) или любому из вспомогательных веществ препарата. Атриовентрикулярная блокада II-III степени.

Дозы и применение. Эсликарбазепина ацетат назначают в качестве дополнительного противоэпилептиче-ского препарата при фокальной эпилепсии. Принимают внутрь независимо от приема пищи. Таблетку можно делить на две равные части. Рекомендованная начальная доза - 400 мг 1 раз в сутки, через 1-2 нед дозу повышают до 800 мг 1 раз в сутки, максимальная доза может быть повышена до 1200 мг 1 раз в сутки.

Этосуксимид

Этосуксимид - эффективный препарат для лечения абсансов.

Противоэпилептическое действие связано в основном с влиянием на вольтаж-зависимые кальциевые каналы (Т-каналы).

Фармакокинетика. При пероральном приеме всасывается быстро и почти полностью. Незначительно связывается с белками плазмы крови. Метаболизируется в печени. Выводится преимущественно с мочой. Хорошо проходит через гематоэн-цефалический, плацентарный барьеры, проникает в грудное молоко.

Показания. Эффективен при абсансных приступах. Показан для монотерапии при абсансных эпилеп-сиях без генерализованных судорожных приступов. При синдромах идиопатической генерализованной эпилепсии с наличием абсансных и генерализованных тонико-клонических приступов можно применять в составе комбинированной терапии.

Дозы и применение у взрослых - перорально начиная с 250-500 мг/сут с постепенным увеличением на 250 мг/нед до достижения поддерживающей дозы 1000-1500 мг/сут в 2 или 3 приема. Терапевтическая концентрация в плазме крови - 40-120 мкг/мл. У детей до 6 лет лечение начинают с 10 мг/кг в сутки (не более 250 мг/сут), старше 6 лет - с 250 мг/сут. Поддерживающая доза - 15-30 мг/кг в сутки.

14.1.10. Прогноз

Социальные аспекты. Эпилепсия является значимой медико-социальной проблемой: заболевание оказывает влияние на все стороны жизни больного. Одной из основных социальных проблем является недостаточное знание об эпилепсии в обществе и связанная с этим стигматизация больных. Суждения о частоте и

выраженности психических изменений у больных эпилепсией, как правило, не обоснованы. Значительное большинство больных при правильном лечении не имеют приступов и могут вести обычный образ жизни. Проблемы качества жизни больных и стигматизации находятся в центре внимания глобальной кампании «Эпилепсия - из тени», осуществляемой ВОЗ, Всемирной противоэпилептической лигой и Международным бюро против эпилепсии.

Трудоспособность зависит от частоты и времени приступов. У больного в ремиссии и при редких приступах, возникающих ночью, трудоспособность сохраняется (однако запрещают командировки и работу в ночное время). Приступы с потерей сознания в дневное время ограничивают трудоспособность. Запрещают работу на высоте, у огня, в горячих цехах, на воде, у движущихся механизмов, на всех видах транспорта, в контакте с промышленными ядами, с быстрым ритмом, нервно-психическим напряжением и частым переключением внимания.

Список литературы

1. Авакян Г.Н., Анисимова А.В., Айвазян С.О., Генералов В.О. Видео-ЭЭГ-мониторинг в современной диагностике и контроле лечения эпилепсии. М., 2006. 98 с.

2. Гехт А.Б., Гусев Е.И., Лебедева А.В. и др. Эпилепсия эпидемиология и социальные аспекты // Вестник Рос. Акад. Мед. Наук. 2001. №7. С. 22-26.

3. Гехт А.Б., Куркина И.В., Локшина О.Б. и др. Эпидемиологическое исследование эпилепсии в Москве // Журн. неврол. и психиатр. 1999. №10. С. 51-54.

4. Гусев Е.И., Бурд Г.С. Эпилепсия. Ламиктал (ламо-триджин) в лечении больных эпилепсией. М., 1994. 62 с.

5. Гусев Е.И., Авакян Г.Н., Никифоров А.С. Эпилепсия и ее лечение: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 159 с.

6. Гусев Е.И., Авакян Г.Н., Гехт А.Б., Никифоров А.С. «Рациональная фармакотерапия в неврологии». Литтерра. 1-е издание. 744 с.

7. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства-руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2007.

8. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. 720 с.

9. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. 680 с.

10. Arroyo S., Brodie M., Giuliano A. et al. Is refractory epilepsy preventabk? // Epilepsia. 2002. Vol. 43. N. 4. P. 437-444.

11. Benbadis S.R., Johnson K., Anthony K. et al. Induction of psychogenic nonepileptic seizures without placebo // Neurology. 2000. Vol. 55. P. 1904-1905.

12. Beran R.G., Berkovic S.F., Dunagan F.M. et al. Double-blind, placebo-controlled cross-over study of lamotrigine in treatmentresistant generalised epilepsy // Epilepsia. 1998. Vol. 39. P. 1329-1333.

13. Berg A.T., Shinar S. Do seizures beget seizures? An assessment of the clinical evidens in humans // J. Clin. Neurophysiol. 1997. Vol. 14. P. 102-110.

14. Blumcke I., Beck H., Lie A.A. et al. Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy // Epilepsy Res. 1999. Vol. 36. P. 205-223

15. Bouma P.A.D., Bovenkerk A.C., Westendorp R.G.J. et al. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis // Neurology. 1997. Vol. 48. P. 430-437.

16. Bourgeois B. Establishment of pharmacoresistence // P. Woff (ed.). Epileptic seizures and Syndroms. 1994. P. 591597.

17. Brodie M.J., Dichter M.A. Antiepileptic drugs // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 334. P. 168-175.

18. Brodie M.J., Kwan P. The star systems: overview and use in determining antiepileptic drug choice // CNS Drugs. 2001. Vol. 15. P. 1-12.

19. Brodie M.J., Overstall P.W., Giorgi L. Mutlicentre, double-blind randomized comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group // Epilepsy Res. 1999. Vol. 37. P. 81-87.

20. Brodie M.J., Shorvon D., Johannessen S. et al. ILAE Commission Report. Commission of European Affairs: Appropriate Standards of Epilepsy Care across Europe // Epilepsia. 1997. Vol. 38, N. 11. P. 1245-1250.

21. Browne T.R., Holmes G.L. Epilepsy // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344. P. 1145-1151.

22. Camfield C.S., Camfield P.R., Gordon K. et al. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1997 to 1985 // Epilepsia. 1996. Vol. 37, N. 1. P. 19.

23. Cramer J.A. Quality of life for people with epilepsy // Neurol. Clin. 1994. Vol. 12. P. 1-13.

24. Dam M., Ekberg R., Loyning Y. et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed previously untreated epilepsy // Epilepsy Res. 1989. Vol. 3. P. 70-76.

25. Deckers C.L.P., Czuczwar S.J., Hekster Y.A. et al. Selection of antiepileptic drug poltherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed // Epilepsia. 2000. Vol. 41. P. 1364-1374.

26. Devinsky O. Patients with refractory seizures // NEJM. 1999. Vol. 340. P. 1565-1570.

27. Doose H., Neubauer B.A. Preponderance of female sex in the transmission of seizure liability in idiopathic generalized epilepsy // Epilepsy Res. 2001. Vol. 43. P. 103114.

28. Doppelbauer A., Zeitlhofer J., Zifko U. et al. Occurrence of epileptiform activity in the routine EEG of epileptic patients // Acta Neurol. Scand. 1993. Vol. 87. P. 345-352.

29. Duncan J.S. Imaging and epilepsy // Brain. 1997. Vol. 120. P. 339-377.

30. Engel J. Approaches to localization of the epileptogenic lesion // Engel J. Jr. (ed.). Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven Press, 1987. P. 75-95.

31. Engel J. The timing of surgical intervention for mesial temporal lobe epilepsy: a plan for a randomized clinical trial // Arch. Neurol. 1999. Vol. 56. P. 1338.

32. Engel J. Surgery for seizures // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 334. P. 647-652.

33. Eriksson K.J., Koivikko M.J. Prevalence, classification, and severity of epilepsv and epileptic syndromes in children // Epilepsia. 1997. Vol. 38. P. 1275-1282.
34. Fowle A.J., Binnie C.D. Uses and abuses of the EEG in epilepsy // Epilepsia. 2000. Vol. 41, Suppl 3. S10-18.

35. Frank L.M., Enlow T., Holmes G.L. et al. Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children // Epilepsia. 1999. Vol. 40. P. 973-979.

36. Goodin D.S., Aminoff M.J. Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy? // Lancet. 1984. 837-839.

37. Gilliam F., Kuzniecky R., Faught E. Ambulatory EEG Monitoring // J. Clin. Neurophysiol. 1999. Vol. 16. P. 111-115.

38. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // Epilepsia. 2013. Vol. 54, N 3. P. 551-563.

39. Hauser W.A. Recent developments in the epidemiology of epilepsy // Acta Neurol. Scand. 1995, Suppl. Vol. 162. P. 17-21.

40. Heinemann U. Strategies for analysis the generation and causes of drug resistant seizures in temporal lobe epilepsy, ch. 60 // P. Wolf (ed.). Epileptic seizures and syndroms. 1994. P. 605-617.

41. Hermanns G., Noachtar S., Tuxhorn I. et al. Systematic testing of medical intractability for carbamazepine, phenytoin, and phenobarbital or primidone in monotherapy for patients considered for epilepsy surgery // Epilepsia. 1996. Vol. 37, N. 7. P. 675-679.

42. Jallon P. Epilepsy in adults and elderly subjacts. Epidemiological aspects, therapeutic strategies // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 1994. Vol. 83, N. 40. P. 1126-1131.

43. Jallon P. Epilepsy and epileptic disorders, an epidemiological marker? Contribution of descriptive epidemiology // Epileptic Disorders. 2002. Vol. 4, N 1. P. 1-13.

44. Jedrzejczak J., Owczarek K., Majkowski J. Psychogenic pseudoepileptic seizures: clinical and electroencephalogram (EEG) video-tape recordings // Eur. J. Neurol. 1999. Vol. 6. P. 473-479.

45. Kalviainen R., Salmenpera T., Partanen K. et al. Recurrent seizures may cause hippocampal damage in temporal lobe epilepsy // Neurology. 1998. Vol. 50. P. 13771382.

46. King M.A., Newton M.R., Jackson G.D. et al. Epileptology of the first seizure presentation: a clinical, electroencephalographic,and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients // Lancet. 1998. Vol. 352. P. 1007-1111.

47. Krumholz A. Nonepileptic seizures: diagnosis and management // Neurology. 1999. Vol. 53. P. 76-83.

48. Kwan M.D., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy // NEJM. 2000. Vol. 342, N 5. P. 314319.

49. Kwan P., Sills G.J., Brodie M.J. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs // Pharmacol. Ther. 2001. Vol. 90. P. 21-34.

50. Luengo A., Parra J., Colas J. et al. Prevalense of epilepsy in northeast Madrid // J. Neurol. 2001. Vol. 248, N 9. P. 762-767.

51. de Lorenzo R.J., Pellock J.M., Towne A.R. et al. Epidemiology of status epilepticus // J. Clin. Neurophysiol. 1995. Vol. 12. P. 316-325.

52. Mathem G.W., Mendoza D., Lozada A. et al. Hippocampal GABA and glutamate transporter immunoreactivity in patients with temporal lobe epilepsies // Neurology. 1999. Vol. 52. P. 453-472.

53. Mathias C.J., Deguchi K., Schatz I. Observations on recurrent syncope and presyncope in 641 patients // Lancet. 2001. Vol. 357. P. 348-353.

54. Mattson R.H., Cramer J.A., Collins J.F. et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondary generalised tonic-clonic seizures // N. Engl. J. Med. 1985. Vol. 313. P. 145-151.

55. Marson A.G., Williamson P.R., Hutton J.L. et al. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy (Cochrane Review) / The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software, 2003.

56. Mattson R.H., Cramer J.A., Collins J.F. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 327. P. 765771.

57. Motte J., Trevathan E., Arvidsson J.F. et al. Lamotrigine for generalised seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. P. 1807-1812.

58. Ng K.K., Ng P.W., Tsang K.L. Clinical characteristics of adult epilepsy patients in the 1997 Hong Kong epilepsy registry // Chin. Med. J. (Engl.). 2001. Vol. 114, N 1. P. 84-87.

59. Parra J., Kanner A.M., Iriarte J., Gil-Nagel A. When should induction protocols be used in the diagnostic evaluation of patients with paroxysmal events? // Epilepsia. 1998. Vol. 39. P. 863-867.

60. Perucca E., Gram L., Avanzini G., Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures // Epilepsia. 1998. Vol. 39. P. 5-17.

61. Panayiotopolos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Revised second edition. Springer, 2010. 654 p.

62. Proposal for revised clinical and electrencephalographic classification of epileptic seizres. From the Commission of Classification and Terminology of the International League against Epilepsy // Epilepsia. 1981. Vol. 22. P. 489-501.

63. Recommendations for neuroimaging evaluation of patients with epilepsy. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy // Epilepsia. 1997. Vol. 38. P. 1255-1256.

64. Rho J., Sankar R. The Pharmacologic Basis of Antiepileptic Drug Action // Epilepsia. 1999. Vol. 40. P. 1471-1484.

65. Sander J.W., Hart Y.M. (eds). Epilepsy: Questions and Answers. London: Merit Publishing International, 1999. 184 p.

66. Scheepers B., Clough P., Pickles C. The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study // Seizure. 1998. Vol. 7. P. 403-406.

67. Smith D., Defalla B.A., Chadwick D.W. The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic // QJM. 1999. Vol. 92. P. 15-23.

68. Treiman D.A., Mevers P.D., Walton N.Y. et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Studv Group // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. P. 792-798.

69. Vitery C., Iriarte J., Schlumberger E., Manrique M. Surgical treatment of epilepsies: Criteria for the selection of paitients and results // Rev. Neurology. 2000. Vol. 30, Suppl. 1 (3). P. 141-153.

70. Дополнительная литература (См. Рукописный текст В.А.К.)

14.2. ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС

14.2.1. Эпидемиология

Проблема ЭС, несмотря на улучшение лечения эпилепсии, со временем не теряет своей актуальности. Этому есть несколько причин: заболеваемость 10-41 на 100 тыс. в Европе и США остается стабильной (Rosenow F. et al., 2007).

Несмотря на то что постстатусная летальность в последние годы уменьшилась, остается высокой отсроченная летальность - 40% субъектов, которые выжили впервые 30 дней после ЭС, умирают в течение последующих 10 лет. В США ежегодно регистрируется примерно 102 тыс. ЭС, умерших от них - 22 тыс. Ежегодные расходы на лечение больных с ЭС составляют примерно 4 млрд долл. США (Shorvon S., 1994, 2007). Значительно чаще ЭС возникает у лиц старше 60 лет и наиболее часто у детей; примерно в 19% случаев ЭС в последующем повторяется (De Lorenzo R.J., 1992). Симптоматически ЭС значительно повышает летальные исходы у больных с острыми церебральными заболеваниями и ЧМТ (Rossetti A.O. et al., 2006 и др.), последствия даже БЭС в отношении когнитивных и других психических функций могут быть драматическими. Особо тяжелый прогноз у младенцев и инфантов (Холин А., 2013; Мухин К.Ю. и др., 2014). Ежегодные прямые расходы на ЭС только у детей составляют в Германии 93 млн евро (Kortland L.-M. Et al., 2015).

14.2.2. Определение и классификация эпилептического статуса

В ноябре 2015 г. комиссия Международной проти-воэпилептической лиги (МПЭЛ) по классификации ЭС предложила новое определение и классификацию ЭС. **Дефиниция:** ЭС есть результат отказа механизмов, ответственных за прекращение либо инициацию механизмов, которые ведут к аномально пролонгированным приступам (после рубежа t_1). Это состояние, которое может иметь долгосрочные последствия (после рубежа t_2), включающие повреждение и смерть нейронов, альтерацию нервной сети, зависящие от типа и длительности приступов. Заметим, что лиге потребовалось более 40 лет, чтобы дать определение ЭС по принципиально иному качественному критерию, которое было предложено нами в дискуссии на Европейском противоэпилептическом конгрессе в Варшаве еще в 1998 г. К сожалению, оно сохранилось только в русскоязычной литературе: «ЭС есть качественно отличное от эпилептического приступа состояние, характеризующееся глубокой депрессией системы противоэпилептической защиты: а) с сохранением возможности только активного подавления каждого эпилептического приступа, но не предупреждения следующего; б) в последующем тотальной несостоятельностью системы противоэпи-лептической защиты с прекращением каждого припадка только пассивным способом, а именно в связи с истощением энергетических ресурсов (Карлов В.А., 2003)».

Предложение МПЭЛ применить временные критерии дефиниции ЭС, а именно 30 мин, оказались неудачными, так как необходимо максимально раннее начало лечения этого ургентного состояния. Теперь лига вполне обоснованно предлагает разные временные критерии для различных приступов, предоставляя временные рамки для клинического диагноза и терапевтических подходов для каждого больного, зависящие прежде всего от типа приступов (табл. 14.3).

Таблица 14.3. Временные параметры лечения

Параметры лечения	t_1 - время начала лечения	t_2 - время начала долгосрочных изменений
ТК ЭС	5 мин	30 мин
Фокальный ЭС	10 мин	>60 мин
Абсансный ЭС	10-15 мин*	Неизвестно

* Необходимы дальнейшие исследования.

Предлагается классифицировать ЭС, используя следующие 4 блока: 1) семиология, 2) этиология, 3) ЭЭГ корреляты, 4) возраст. В идеале каждый больной должен быть рассмотрен по каждому из 4 блоков. Однако следует иметь в виду, что, как и при других острых неврологических состояниях, семиология (симптомы и признаки) и корреляты в ЭЭГ при ЭС очень динамичны и могут меняться в течение короткого промежутка времени у конкретного больного. Таким образом, повторные неврологические осмотры и ЭЭГ исследования у больного с ЭС может привести к тому, что будет классифицироваться по-разному. Например, ЭС может начинаться с фокальных моторных симптомов, включая билатеральный судорожный ЭС (СЭС) (A.1.b) и может проявиться несколькими часами позже как БЭС с комой и минимальными двигательными феноменами, напоминающими так называемыйе мягкий статус (B.1). Кроме того, ЭЭГ может показывать периодические латерализованные изменения в начале и билатеральный синхронизированный паттерн при повторном исследовании.

Блок 1. Семиология.

К этому блоку относятся клинические проявления ЭС, и они лежат в основе данной классификации. Двумя основными таксономическими критериями являются: 1) наличие или отсутствие преобладающих двигательных симптомов, 2) степень (качественные и количественные) нарушения сознания. Формы с преобладанием двигательных симптомов и нарушением сознания могут быть объединены скорее в СЭС, чем в БЭС. Хотя иногда забывают, что термин «судорожный» является основополагающим термином, и он отражает обычный язык врача. На самом деле ЭС является основополагающим термином, а также является переводом на английский язык термина *etat de mal,* который использовался в XIX в. в отношении больных в Сальпетриере. Таким образом, было принято решение оставить общепринятый термин «судорожный» как «эпизоды чрезмерных патологических мышечных сокращений, как правило, билатеральных, которые могут быть длительными или прерывистыми» (табл. 14.4).

Таблица 14.4. Блок 1: Классификация эпилептического статуса

А. С преобладанием двигательных симптомов:
А.1. СЭС (синоним: тонико-клонический ЭС).
А.1.a. Генерализованный судорожный.
А.1.b. Фокальное начало переходит в билатеральный СЭС.
А.1.c. Неизвестно, является ли фокальным или генерализованным.
А.2. Миоклонический ЭС (преобладание эпилептических миоклонических подергиваний).
А.2.a. С комой.
А.2.b. Без комы.
А.3. *Фокальный моторный.*
А.3.a. Повторяющиеся фокальные моторные приступы (Джексоновские).
А.3.b. Эпилепсия *partialis continua* (ЭРС)*.
А.3.c. Адверсивный статус.
А.3.d. *Oculoclonic* статус**.
А.3.e. Иктальный парез (т.е. фокальный ингибиторный ЭС).
А.4. *Тонический статус.*
А.5. *Гиперкинетический ЭС.*
В. Без преобладания двигательных симптомов (т.е. БЭС):
В.1. *БЭС с комой (включая так называемый мягкий ЭС).*
В.2. *БЭС без комы.*
В.2.a. Генерализованный.
В.2.a.a. Статус типичного абсанса.
В.2.a.b. Статус атипичного абсанса.
В.2.a.c. Статус миоклонического абсанса.
В.2.b. Фокальный.
В.2.b.a. Без нарушения сознания (*aura continua*, с вегетативными, сенсорными, зрительными, обонятельными, вкусовыми, эмоциональными/психическими/эмпирическими или слуховыми симптомами).
В.2.b.b. Афатический статус.
В.2.b.c. С нарушением сознания.
В.2.c. Неизвестно, является ли фокальным или генерализованным.
В.2.c.a. Вегетативный ЭС

* Нет ссылки на А.Я. Кожевникова.

** Нет синонима «эпилептический нистагм».

Источник KingMed

Блок 2. Этиология.

Причина, лежащая в основе ЭС (этиология), классифицируется в соответствии с представлениями комиссии МПЭЛ по классификации, предложенной в 2010 г., но признает устоявшиеся термины, которые используются эпилептологами, врачами скорой помощи, неврологами, детскими неврологами, нейрохирургами, семейными врачами и другими клиницистами, ухаживающими за больными с ЭС (табл. 14.5).

Таблица 14.5. В настоящее время неопределенные состояния (или пограничные синдромы)

1.а. Эпилептическая энцефалопатия. Латерализованные и генерализованные периодические разряды с монотонным проявлением не рассматриваются как вовлекающие ЭЭГ-паттерны. Поведенческие нарушения (например, психоз) у больных с эпилепсией. Острая спутанность сознания (например, делирий) с эпилептиформными ЭЭГ паттернами.

Термин «известный» или «симптоматический» используются, согласно общей неврологической терминологии, для обозначения ЭС, вызванного известным расстройством, которое может быть структурным, метаболическим, воспалительным, инфекционным, токсическим или генетическим. Может быть применено, основываясь на их временных отношениях, подразделение на острые, отсроченные и прогрессирующие проявления.

Термин «идиопатический» или «генетический» не применяется в отношении базовой этиологии ЭС. При идиопатических или генетических эпилептических синдромах причина статуса не та же, что и при самом заболевании, так как некоторые метаболические, токсические или внутренние факторы (такие как депривация сна) могут вызвать ЭС при этих синдромах. Поэтому термин «идиопатический» или «генетический» здесь не используется. ЭС у больных с юношеской миоклонической эпилепсией (которая сама по себе является «идиопатической» или «генетической») может быть симптоматическим в результате лечения неправильным противоэпилептическим препаратом, резкой отмены препарата или интоксикации лекарственным средством.

Термин «неизвестный» или «криптогенный» (греч. κρύωπτοσ - скрытый или неизвестный, το γένοσ - семья, класс, поколение, происхождение) используется в его строго первоначальном значении: неизвестная причина. Предположение, что это предположительно симптоматическая или генетическая причина, неуместно. Как синонимы и в соответствии с предложением 2010 г., могут быть использованы термин «неизвестный» или соответствующие переводы в разных языках (табл. 14.6).

Ни один из иктальных ЭЭГ паттернов любого типа ЭС неспецифичен. Эпилептиформные разряды считаются характерным признаком, но с увеличением длительности ЭС могут преобладать изменения в ЭЭГ и ритмические неэпилептиформные паттерны. Похожие ЭЭГ паттерны, такие как трехфазные волны, могут быть записаны при различных патологических состояниях, что ведет к значительной путанице в литературе. Несмотря на то что ЭЭГ перегружена движениями и мышечными артефактами и таким образом ограничивается ее клиническое значение, она незаменима в диагностике БЭС, так как клинические признаки (если таковые имеются) часто стерты и неспецифичны.

Таблица 14.6. Этиология эпилептического статуса

- Известная (т.е. симптоматическая).
- Острая (например, инсульт, интоксикация, малярия, энцефалит и др.).
- Отдаленная (например, посттравматическая, постэнцефалтическая, постинсультная и др.).
- Прогрессирующая (например, опухоль головного мозга, болезнь Лафоры и другие ПМЭ, при определенных электроклинических синдромах. Неизвестная (т.е. криптогенная).
- ЭС в его различных формах имеет множество причин; список прилагается. Список будет периодически обновляться и будет служить базой данных для клиницистов.

Блок 3. Электрографические корреляты.

В настоящее время не существует доказанных ЭЭГ-критериев для ЭС. Основываясь на большом количестве описанных серий и согласованных панелей, предлагается следующая терминология для описания ЭЭГ-паттернов при ЭС: 1) локализация: генерализованные (в том числе двусторонние синхронные паттерны), латерализованные, независимые двусторонние, муль-тифокальные; 2) название паттерна: периодические разряды, ритмическая δ-активность или спайк-волна/ острая волна, а также подтипы; 3) морфология: острота, количество фаз (например, трехфазная морфология), абсолютная и относительная амплитуда, полярность; 4) временные характеристики: распространенность, частота, продолжительность, ежедневная длительность паттерна и индекса, начало (внезапное или постепенное) и динамика (развивающаяся, колеблющаяся или постоянная); 5) модуляция: стимул-

индуцированные или спонтанные; 6) эффект вмешательства (лекарственные средства) на ЭЭГ.

Блок 4. Возраст.

1. Новорожденный (от 0 до 30 дней). 2. Младенчество (от 1 мес до 2 лет). 3. Детство (>2 лет до 12 лет).

4. Подростковый и зрелый возраст (>12 лет до 59 лет).

5. Пожилой (>60 лет).

Примеры ЭС, который происходит в разных возрастных группах, приведены в табл. 14.7. ЭС у новорожденных может быть стертым и трудным для распознавания. Некоторые формы ЭС рассматриваются как неотъемлемая часть электроклинического синдрома; другие могут возникать у больных при определенном электроклиническом синдроме либо в случае, когда присутствуют триггерные факторы или провоцирующие причины, такие как депривация сна, отравление или неподходящие лекарственные средства. Примерами являются применение фенитоина при некоторых формах прогрессирующей миоклониче-ской эилепсии, карбамазепина при юношеской миоклонической эпилепсии или абсансной эпилепсии.

Следует особо подчеркнуть, что МПЭЛ предложила ввести два новых показателя: t_1 - время, в течение которого приступы, вероятно, пролонгируются до их постоянной активности, и t_2 - время, когда приступы могут вызвать длительные последствия (нейрональ-ное повреждение, нейрональную смерть, повреждение нейрональной сети и функциональный дефицит). Это является принципиально новым и очень важным подходом к временной оценке ЭС и его возможных последствий.

Источник KingMed

Таблица 14.7. Эпилептический статус при определенных эпилептических синдромах в соответствии с возрастом

1. Эти формы ЭС могут встречаться преимущественно в некоторых возрастных группах и не только. *ЭС, встречающийся в новорожденности и младенчестве,* — дебют эпилептических синдромов. Тонический статус (например, синдром Отахары или синдром Веста). Миоклонический статус при синдроме Драве. Фокальный статус. Фебрильный статус. *ЭС, встречающийся преимущественно в детском и подростковом возрасте.* Вегетативный ЭС при раннем начале доброкачественной детской затылочной эпилепсии (синдром Панайотопулоса). БЭС при специфических детских эпилептических синдромах и этиологиях (например, синдром кольцевой 20 хромосомы и другие кариотипические нарушения, синдром Ангельмана, эпилепсия с миоклоническими-атоническими приступами, другие детские миоклонические энцефалопатии. Тонический статус при синдроме Леннокса–Гасто. Миоклонический статус при прогрессирующей миоклонической эпилепсии. Электрический ЭС в фазу медленного сна (ЭЭСС). Афатический статус при синдроме Ландау–Клеффнера. *ЭС, встречающийся преимущественно в подростковом и взрослом возрасте.* Миоклонический статус при юношеской миоклонической эпилепсии. Статус абсанса при юношеской абсансной эпилепсии. Миоклонический статус при синдроме Дауна. *ЭС, встречающийся преимущественно в пожилом возрасте.* Миоклонический статус при БА. БЭС при болезни Крейтцфельдта–Якоба. *De novo* (или рецидивирующий) статус абсанса пожилого и особенно старческого возраста

14.2.3. Эпилептический статус судорожных приступов

Повреждающее воздействие судорожных эпилептических приступов на мозг, выраженное максимально при эпилептическом статусе судорожных приступов (ЭССП), - проблема, поставленная еще классиками патоморфологии эпилепсии - W. Spielmeyer (1926), W. Scholz, H. Hager (1956). Совершенно очевидна ее особая актуальность при тяжелом течении эпилепсии и тем более при эпилептическом статусе. Описанные авторами острые и хронические изменения нейронов, обеднение и опустошение коры большого мозга, особенно в области гиппокампа и аммонова рога, а также реактивный глиоз были расценены как проявление острой и хронической ишемической эпилептической энцефалопатии. Нами впервые было показано, что одним из наиболее поражаемых регионов является гипоталамус (Карлов В.А., 1974). В настоящее время прояснен механизм этих повреждений. Резкая активация катаболических процессов, необходимых для покрытия энергетических затрат, вызываемых эпилептическими разрядами, происходит на фоне относительной недостаточности кровообращения. Увеличение кровотока неадекватно, и метаболический спрос значительно превышает предложение (Penfield W., Jasper H., 1954; Passata DM., 1991; Sloviter R.S., 1999, 2007, Fridman A., 2011). Возможно, немалое значение имеет следующее за каждым приступом падение церебральной перфузии, сопровождающееся медленной активностью на ЭЭГ, в этом плане особо губительна тоническая фаза ГТКП (Tao J.X. et al., 2013). Таким образом, чрезмерная нейрональная активность является причиной ишемических изменений нервных клеток (Карлов В.А., 2003; Meldrum B., 2007).

Как уже было указано, во время ЭС возникают тяжелые изменения гомеостаза. B. Meldrum и соавт. (1973) доказали, что у приматов приступы вызывают необратимые изменения в мозговой ткани, даже если $p0_2$, pH и энергетические источники нормализованы.

Еще W. Penfield и H. Jasper (1954), обсуждая разрушительное влияние ЭС на нейроны, высказали предположение о выделении нервными клетками какого-то вещества, способствующего их дальнейшим разрядам. В настоящее время показаны абсолютная и относительная роль преобладания глутаматерги-ческой трансмиссии как в нейрофизиологическом плане - развитие и поддержание ЭС, так и в происхождении альтерации нейронов - эксайтоксическое воздействие с последующим каскадом реакций, ведущих к некрозу и апоптозу нейронов (Olney J.W., 1984; Coulter DA., 1999; Sloviter R.S. 2007, Walker M. et al., 2009). Определенное значение придается процессам, происходящим в митохондриях, а именно расстройству окислительного фосфорилирования с нарушением продукции энергии и кальциевого гомеостаза (Cock H., 2007; Kovac S. et al., 2011). Важное значение придается также дисфункции ГЭБ: диффузии сывороточного альбумина в нейроны и астроглиальные клетки. Последнее ведет к астроглиальному ответу - трансформации сигналов факторов роста TGF-β и нарушению фосфорилирования (Friedman A., 2011).

При этом в инициации ЭС может иметь важное значение дефицит ГАМК-опосредованного торможения с последующей быстрой утратой ГАМК-рецепторов, что убедительно показано при парциальном ЭС. Установлены селективная утрата нейронов области ворот зубчатой извилины и выпадение определенных субпопуляций интернейронов. Это сопровождается реорганизацией нейронов, основным морфологическим проявлением которой является спрутинг аксонов гранулярных клеток, направляющихся назад во внутренний молекулярный слой. Этот феномен обозначается как *mossy fiber spruting*. Есть предположение, что, изменяя круги нейронной циркуляции импульсов, это явление способствует эпилептогенезу (McDonald R.L. et al., 1999, и др.), хотя не исключено и обратное: оно может в той или иной мере способствовать восстановлению инги-биторных процессов (Sloviter R.S. et al., 1999, 2007; Freiman T. et al., 2008).
В настоящее время установлено, что эти изменения могут выходить далеко за пределы эпилептического очага. Так, R. Draga и соавт. (2005) установили наличие выраженных изменений в таламусе у крыс при экспериментальном эпилептическом статусе, вызванном в постнатальном периоде. При этом их распространение и тяжесть увеличивались с возрастом животных.

B. Meldrum (2007) указал на еще один механизм - селективную утерю эксайтмоторных нейронов (что можно понять с учетом их длительной, а в эпилептогенном очаге постоянной активации). Это ведет к развитию известного патофизиологического феномена - денервационной сверхчувствительности. С учетом этих сведений пока необъясним факт, что во взрослой популяции СЭС не сопровождается выраженным интеллектуальным снижением.

В качестве причин ЭС фигурируют острые поражения мозга: ЧМТ, острые нарушения мозгового кровообращения, менингит, энцефалит и др. - симптоматический ЭС ($^1/_3$ среди наших 168 наблюдений) и эпилепсия как таковая (в $^2/_3$ случаев). Факторами провокации чаще всего выступают нарушения общего и медикаментозного режима, внезапное прекращение приема антиэпилептических препаратов, соматические заболевания. В то же время в неевропейских странах причины могут отличаться. Так, в Эфиопии основной причиной ЭС являются инфекции (Amare A. et al., 2008). По данным N. Hussian и соавт. (2007), у детей от 1 мес до 15 лет большой удельный вес занимает фебрильный ЭС - 34% случаев, острый симптоматический ЭС составил 18%, отдаленная симптоматическая причина выявлена в 28% случаев, 11% пациентов были доставлены с обострением ранее существовавшей криптогенной идиопатической эпилепсии и в равной степени у 5% больных была установлена прогрессирующая энцефалопатия и, напротив, причина не была идентифицирована.
Анализ этого случая демонстрирует два принципиальных положения:

1) ятрогенную провокацию ЭС лазеротерапией и изменением схемы лечения антиэпилептическими препаратами;

2) даже при более чем 2-недельном суперрефрактерном ЭС состояние пациента не должно расцениваться как безнадежное.

Разработанная и повсеместно внедренная в 19601970-х гг. терапия, предписывающая госпитализацию больных с СЭС в реанимационные отделения, принятие экстренных эффективных мер для стойкого устранения судорог вплоть до длительного наркоза, мышечных релаксантов и ИВЛ, а также нормализацию многообразных расстройств гомеостаза, вывела эту проблему на качественно иной уровень. Помимо генерализованного ЭС тонико-клонических приступов встречаются и другие его виды: тонических, клонических и миоклонических приступов.

ЭС тонических приступов возникает главным образом у детей, больных эпилепсией, преимущественно с задержкой психического развития, при синдромах Леннокса-Гасто и ННЕ (гемиконвульсии, гемиплегия, в последующем эпилепсия). У пожилых он может быть также спровоцирован применением или внезапной отменой бензодиазепинов (Tassinary C., 1972; Shorvon S., Walker M, 2005).

Бензодиазепины могут спровоцировать тонический ЭС при синдроме Леннокса-Гасто (Tassinary C. et al., 1972; Rener-Primec Z., Zupancic N., 2008, и др.).

ЭС клонических приступов обычно возникает у младенцев, при фебрильных приступах и при эпилепсии с соматомоторными приступами, имеет парциальный или вторично-генерализованный характер. ЭС миокло-нических приступов - потенциальная угроза при мио-клонических формах эпилептических синдромов, при семейных прогрессирующих формах эпилептических синдромов (болезнь Унферрихта-Лундборга), гангли-озидозах (болезнь Тея-Сакса, Гоше, Бильшовского и др.) и других врожденных нарушениях метаболизма.

В то же время, как уже указывалось, миоклониче-ский ЭС может быть проявлением финальной стадии некупирующегося ЭС генерализованных тонико-кло-нических эпилептических приступов, при котором происходит его «самоудушение» вследствие истощения метаболических ресурсов, когда тоническая и клоническая стадии приступов уже не могут быть реализованы (Карлов В.А., 1974). Позже он был квалифицирован S. Shorvon (1994) как Subtel ES.

При ЭС судорожный синдром является главным действующим патогенным фактором. Именно он инициирует развитие целого ряда расстройств, потенциально являющихся жизнеугрожающими.

14.2.3.1. ОСНОВНЫЕ СИНДРОМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СУДОРОЖНОГО ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СТАТУСА (КАРЛОВ В.А., 1974, 2003)

• Судорожный синдром.

• Синдром нарушения сознания.

◊ Оглушение.

◊ Возбуждение.

◊ Сопор.

◊ Кома.

• Синдром нарушения дыхания.

◊ Циклический синдром апноэ - гипервентиляция.

◊ Синдром периферических нарушений дыхания.

◊ Синдром центральных респираторных расстройств.

◊ Осложнения со стороны трахеобронхиально-го тракта и легких.

• Кардиоваскулярный синдром.

◊ Тахикардия, аритмия.

◊ АГ.

◊ Артериальная гипотензия.

• Мышечные расстройства.

◊ Боль.

◊ Рабдомиолиз.

• Нарушения функции почек.

◊ Острая миоглобиновая нефропатия.

◊ Ишемическая почка.

• Синдромы нарушений гомеостаза.

◊ Метаболический ацидоз.

◊ Гипертермия.

• Синдромы нарушений гемостаза. Ф ДВС-синдром.

• Изменения белой крови.

Ф Псевдовоспалительный синдром.

• Нарушения системы адаптации.

◊ Дезадаптивный синдром.

Главное из этих расстройств - нарушение дыхания циклического типа: апноэ во время приступа - гиперпноэ (гипервентиляция) в послесудорожной стадии пароксизма.

Последствия очевидны: гипок-семия и гиперкапния, сменяющаяся гипокапнией. Не касаясь детально их влияния на организм, здесь только подчеркнем, что как гипоксемия (специальные серии наших исследований), так и гипервентиляция обладают стимулирующим эффектом на эпилептическую активность и, таким образом, являются факторами самоподдержания ЭС.

При запоздалой госпитализации больных может развиться окклюзия верхних дыхательных путей слюной и продуктами бронхиальной секреции со всеми вытекающими последствиями, а также забросами содержимого желудка.

Большая нагрузка ложится на сердечно-сосудистую систему, что проявляется повышением АД, тахикардией, дефицитом пульса и другими нарушениями.

Была обнаружена связанная с приступами парок-сизмальная тахисистолия, которая вдвое и более превосходила частоту пульса, достигая 200 и более в минуту. При этом больные находились на мышечных релаксантах и ИВЛ, так что действия таких факторов, как чрезмерная мышечная нагрузка, изменение влияния с барорецепторов, могли быть полностью исключены. Таким образом, ведущая роль церебральных эпилептических механизмов была очевидна.

Поскольку генерализованный тонико-клонический приступ, как правило, сопровождается повышением АД, при нем у взрослых больных и подростков нередко регистрируется его стойкое повышение, что в ряде случаев создает диагностическую проблему в отношении квалификации происхождения ЭС. При затяжном течении ЭС возникает угроза декомпенсированного падения АД и даже коллапса. Обычными изменениями на ЭКГ являются деформация зубца *R,* смещение сегмента *ST,* изменения формы зубца Т.

Потенциально серьезные расстройства возникают и со стороны гомеостаза, важнейшими из них являются метаболический ацидоз и гипертермия.

В прежние времена ограниченных возможностей в лечении ЭС гипертермия была обычным явлением, в настоящее время в связи с новыми возможностями лечения ЭС ее развитие, как правило, не допускается, хотя еще относительно недавно, по материалам некоторых авторов, гипертермия отмечалась у 80% больных с ЭССП (Celesia G., 1983). Следует подчеркнуть, что при ЭС генерализованных судорожных приступов в периферической крови быстро развиваются лейкоцитоз, ней-трофилез со сдвигом формулы крови влево, названный нами псевдовоспалительным синдромом. При наличии фебрилитета, особенно при инициальном ЭС или соматических заболеваниях, таких как, например, пневмония, это требует дополнительной дифференциальной диагностики с текущим воспалительным процессом. В пользу ЭС как такового свидетельствует нормальное СОЭ, отсутствие выраженных изменений в ЦСЖ.

Нами показано, что при затяжном судорожном ЭС тонико-клонических приступов облигатным является развитие ДВС-синдрома, который сам по себе создает серьезную угрозу жизни пациентов (Карлов В.А. и др., 1980, 1981). Морфологические признаки ДВС-синдрома: микротромбозы и микрогеморрагии в мозге и внутренних органах - были обнаружены нами у всех погибших от ЭС больных эпилепсией (рис. 14.1, см. цв. вклейку). Лабораторные исследования показателей ДВС-синдрома в 1980-х гг. были выявлены у всех больных с затяжным ЭС. При этом если судороги не удается купировать, I стадия ДВС-синдрома быстро переходит во II и далее в III и может служить непосредственной причиной летального исхода (на нашем контингенте в двух случаях).

При затянувшемся многодневном ЭССП также могут развиться рабдомиолиз, миоглобинурия, почечная недостаточность в связи с закупоркой почечных канальцев миоглобином. При падении АД (коллапс) возможно возникновение острой почечной недостаточности (ишемическая почка).

Необходимо подчеркнуть, что поскольку именно судорожный синдром инициирует все многообразие расстройств со стороны практически всех систем организма, мониторирование их функционального состояния обязательно, а устранение судорожного синдрома является обязательным условием успеха полисиндро-мальной терапии. Необходимо иметь в виду и другие связанные с СЭС расстройства, в частности инфекционные осложнения - пневмонию, сепсис, а также, как справедливо указывает E. Wijdicks, 2013, осложнения в результате применения анестетиков.

Эффективность лечения в значительной степени зависит от сроков его начала и реально действенна в нейрореанимационных (реанимационных) отделениях или по меньшей мере в блоках интенсивной терапии. Сформулированными нами основными принципами лечения ЭССП являются экстренная госпитализация в реанимационные отделения многопрофильных больниц, интенсивность терапии, нацеленной на купирование полисистемных расстройств, ее этап-ность, комплексность. В сущности направление лечения такое же, как и при других неотложных состояниях, то есть прежде всего необходимо проводить интенсивную полисистемную терапию, требующую применения наиболее эффективных средств наиболее эффективным способом. Обязательно мониториро-вание ЭКГ, ЭЭЭ, газового состава крови, кислотно-щелочного равновесия, сатурации мозга, основных биохимических показателей и электролитов, уровня антиэпилептических препаратов в плазме крови. Обеспечивается подача кислорода, проходимость верхних дыхательных путей.

14.2.3.2. МЕХАНИЗМЫ САМОПОДДЕРЖАНИЯ И ЗАЩИТЫ ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ СТАТУСЕ

Данные о механизмах ЭС получены главным образом на экспериментальных моделях этого тяжелого состояния, хотя при СЭС фактически налицо некоторые их клинические проявления. Основными, пожалуй, являются циклические расстройства дыхания,

связанные с тонической фазой приступа: апноэ с последующей гипервентиляцией. Гипервентиляцию ввел в клиническую практику Ферстер еще 90 лет назад, поскольку обнаружил, что она может провоцировать эпилептические приступы. Позже с появлением ЭЭГ гипервентиляция была закреплена в протоколе процедуры ЭЭГ как обязательный элемент, так как было показано ее форсирующее влияние на эпи-лептиформную активность. Таким образом, при ЭС с ГТК приступами ЭС сам себя циклически гипервентилирует, что поддерживает его, создавая порочный круг. Механизмы самоподдежания ЭС на уровне процессов в трансмиттерных системах проанализировал M. Walker (2009, 2015), используя собственные материалы и данные других исследователей, относящиеся в основном к экспериментальной модели височной эпилепсии. Показаны следующие механизмы.

Дисфункция/истощение ингибирования, что ведет к постоянному преобладанию процессов возбуждения. Эти экспериментальные данные полностью совпадают с результатами проведенных нами еще в 1980-х гг. и подтвержденных позже исследований катехоламиновой системы у больных хронической височной эпилепсией: истощение и развитие денер-вационной сверхчувствительности (Карлов В.А., Глейзер М.А., 1983, 2011).

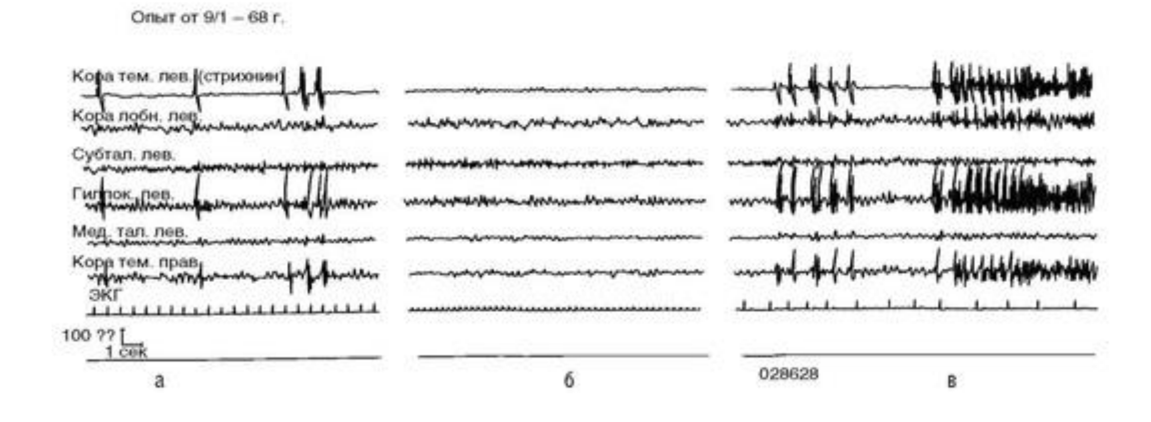
Одни и те же изменения могут оказывать и другое влияние. Примером может служить возникающий в ЭС феномен спрутинга (скручивание) - аберрантный рекрутинг глютаматергических мшистых волокон слоя С3 гиппокампа в зубчатую извилину, что может оказывать на эпилептогенез как облегчающее, так и подавляющее воздействие. Хорошо известен факт, что продолжительность жизни больных с эпилепсией статистически меньше, чем у населения в целом: тем не менее многие из этих больных доживают до преклонных лет. Бурное обсуждение этой проблемы было вызвано феноменом ВНСБЭ (внезапная необъяснимая смерть больных эпилепсией), но частота этого загадочного явления в различных группах больных эпилепсией, согласно самым авторитетным исследованиям, составляет не более 0,330-0,95/1000 больных (Fliker D.M., 2000). Даже в те времена, когда противоэпилептиче-ских препаратов не существовало, наиболее тяжелое осложнение эпилепсии, ЭС, сопровождался у таких пациентов летальным исходом примерно в половине случаев (Bourneville M., 1874). Таким образом, клинические данные указывают на существование некоторых противоэпилептических защитных механизмов. Теоретически они могут иметь гуморальную, биохимическую или нейрофизиологическую природу. Кроме того, как правило, такие механизмы являются взаимно связанными.

Наиболее важным в этом контексте является изучение противоэпилептических механизмов генерализованных судорожных эпилептических приступов, сопровождающихся нарушением дыхания, сердечного ритма, изменениями мозгового кровообраще-

ния, особенно в самом эпилептогенном очаге. Наши экспериментальные исследования выявили, что 40-60-секундное апноэ (асфиксия) обладает двойным действием - подавляющим, которое проявляется во время фазы апноэ и активирующим, следующим за фазой апноэ (рис. 14.2).

Последующие эксперименты обнаружили, что гипоксическая составляющая апноэ (асфиксия) маскируется гиперкапнией благодаря ее мощному противосудорожному воздействию (рис. 14.3). Таким образом, одним из важных гуморальных противоэпи-лептических механизмов является гиперкапния, которая способна остановить тонический эпилептический приступ. Подобный компонент механизма активации на тканевом уровне используется противоэпилепти-ческими препаратами: активация углекислого газа становится возможной за счет ингибирования карбо-ангидразы (ацетазоламид, топирамат и зонисамид), фермента, который вызывает его деградацию. Мы также изучали функциональное состояние некоторых биохимических систем, в частности конкретных систем адаптации - глюкокортикоидной (17-корти-костероиды) и симпато-адреналовой, у больных в тяжелой стрессовой ситуации, такой как СЭС. Оба основных звена адаптационной системы оказались недостаточными у тех больных с ЭС, в анамнезе которых имело место тяжелое затяжное течение эпилепсии и возраст которых был старше 40 лет, по-видимому, из-за их истощения этих систем (рис. 14.4). Эти данные легли в обоснование использования у таких больных с ЭС кортикостероидов и тех антиэпилептических препаратов, которые не ускоряют деградацию компонентов системы адаптации (вальпроаты, бензодиазе-пины, леветирацетам) (Карлов А., 1974; 2010).

H. Gastaut и M. Fisher-Williams были первыми, кто показал, что в спайк-волновом комплексе спайк отражает эпилептическое возбуждение, в то время как послеспайковая волна - это механизм подавления. Послеспайковая медленная волна представляет собой важный нейрофизиологический механизм, состоящий в преобразовании жизнеугрожающей тонической фазы ГТК приступа в менее опасную клоническую фазу. Встраиваясь в ритм вовлечения, она трансформирует его в спайк-волновую активность (рис. 14.5).



Источник KingMed

Рис. 14.2. Влияние асфиксии на эпилептиформную активность: а - кривая до применения асфиксии: стрихнинные спайки в эпилеп-тогенном очаге, гиппокампе и симметричном пункте коры другого полушария; б - через 30 с после начала асфиксии; устранение стрихнинных спайков; в - через 2 мин после окончания асфиксии; нарастание спайков, их частоты, развитие приступа

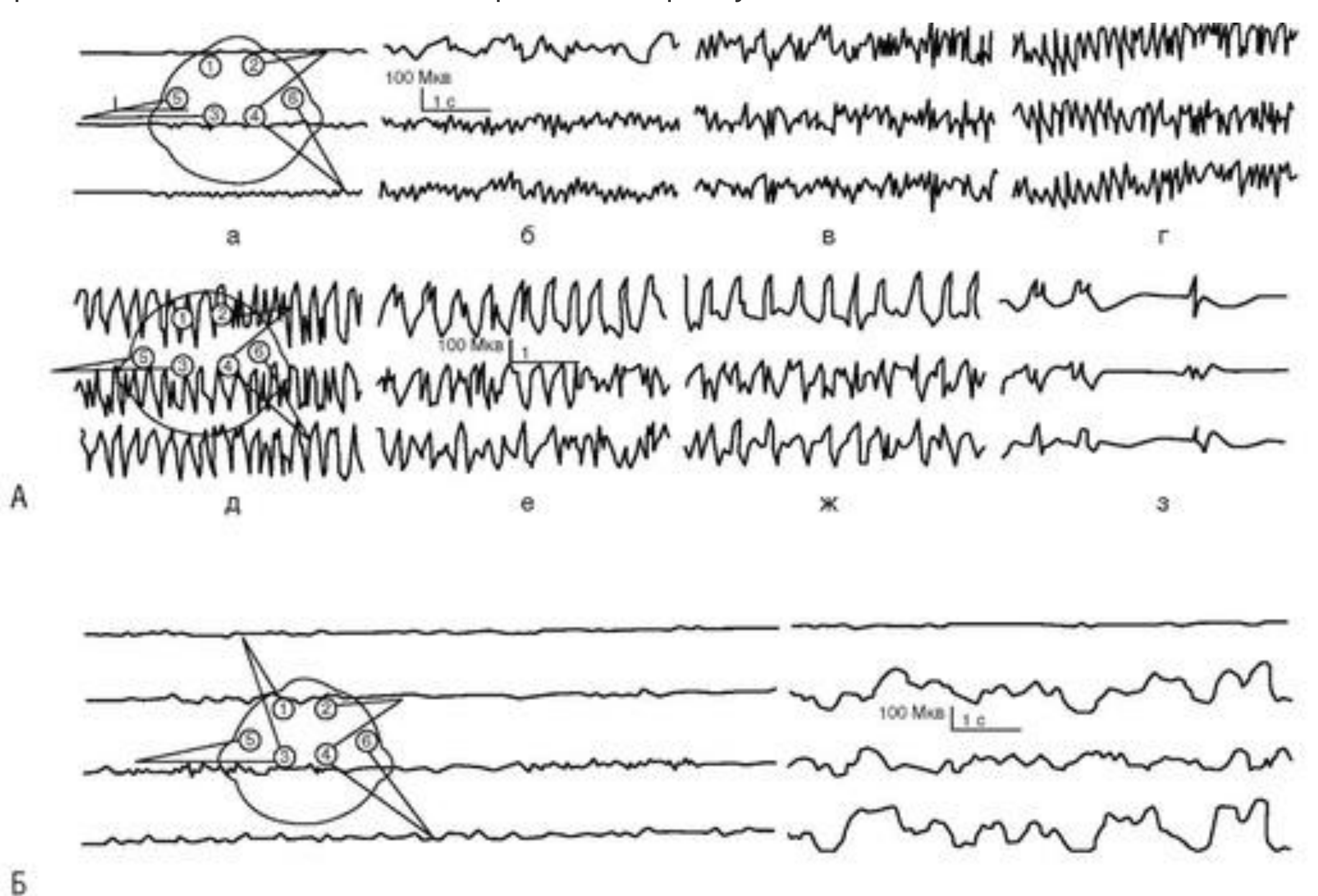


Рис. 14.3. Фрагмент электроэнцефалограммы пациента с генерализованным судорожным эпилептическим статусом. ИВЛ, мышечные релаксанты. А: а, б, в, г - ритм вовлечения, тоническая стадия приступа; д, е, ж - трансформация ритма вовлечения в острую-медленную волну с переходом тонической стадии приступа в клоническую; з - окончание приступа с депрессией электрогенеза. Б: блокирование старта генерализованного тонико-клонического приступа медленной активностью

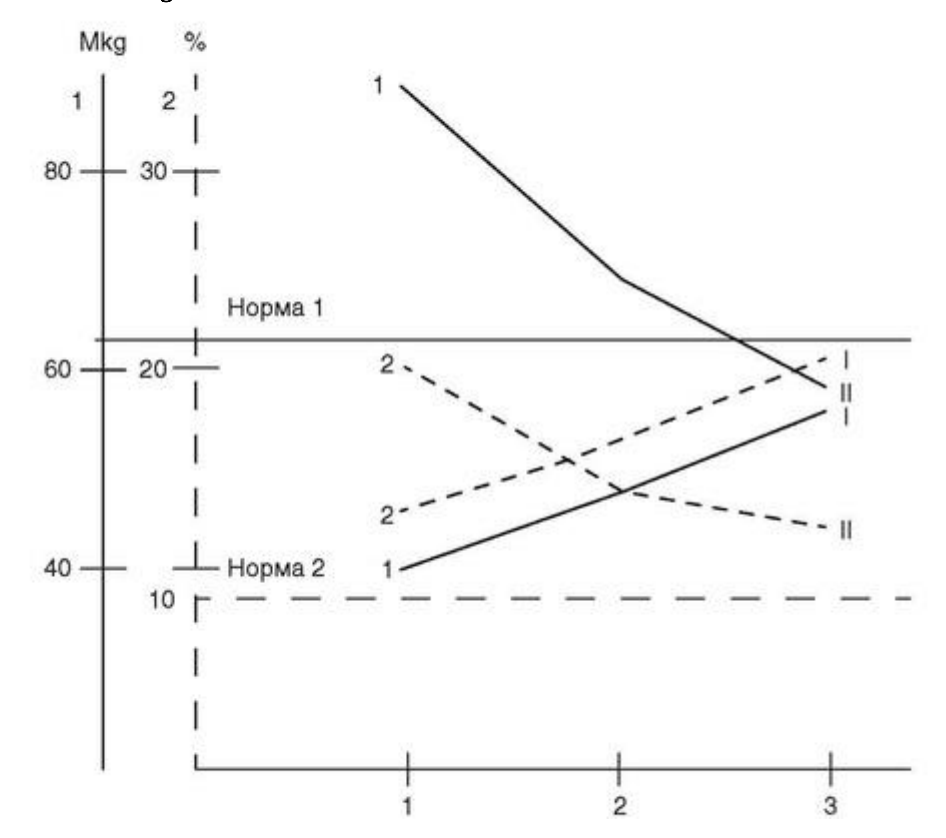


Рис. 14.4. Система адаптации при эпилептическом статусе. 1 - уровень 17-оксикортикостероида; 2 - уровень катехоламина; I - 1-я группа пациентов; II - 2-я группа пациентов; цифры по оси абсцисс (1, 2, 3) означают время исследования

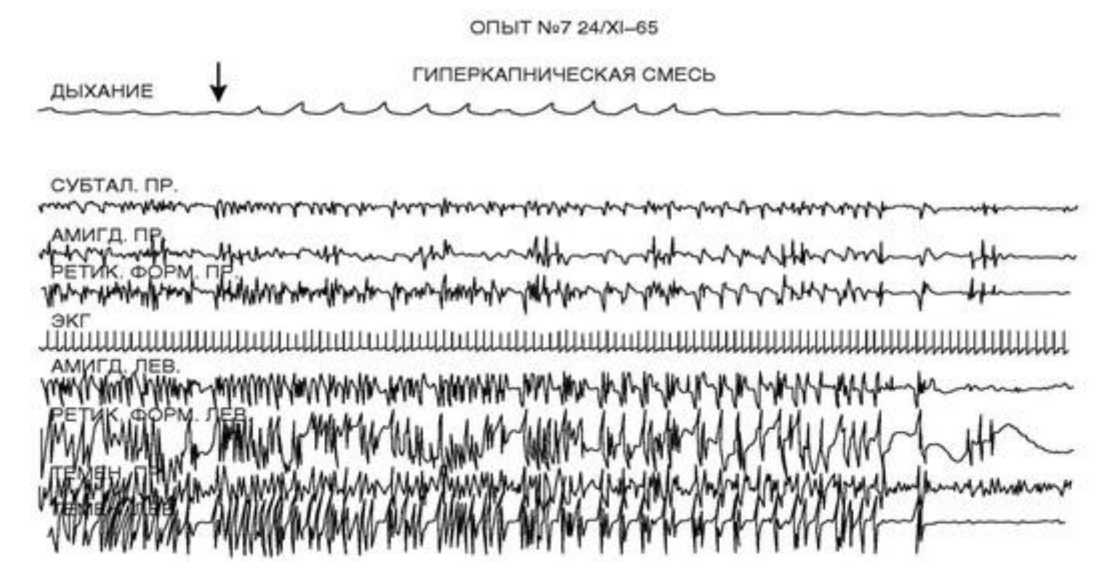


Рис. 14.5. Экспериментальное исследование блокирования эпилептической активности дыханием гиперкапнической смесью (88% O_2 и 12% CO_2). Начало дыхания указано стрелкой

Таким образом система противоэпилептической защиты включает в гуморальные, биохимические и нейрофизиологические механизмы (Karlov V. Лекция «Systemic mechanisms of antiepileptic protection*. Лондон, апрель 2015).

14.2.4. Система лечения

Система лечения больных с ЭС предусматривает мероприятия, проводимые на месте, в машине «скорой помощи», в реанимационном и в неврологических отделениях. Больных госпитализируют в реанимационные отделения многопрофильных больниц. Исключение составляют больные с острыми отравлениями и ЧМТ, доставляемые в токсикологический центр и нейротравматологическое отделение.

14.2.4.1. АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ СТАТУСЕ

Диазепам - средство первой очереди выбора. Вводят взрослым по 10-20 мг внутривенно со скоростью 2,5 мг/мин, детям - по 0,2-0,3 мг/кг. При необходимости через 10-20 мин препарат может быть введен повторно.

Возможно также капельное введение диазепама. Преимущество: *диазепам эффективен при всех видах ЭС*.

Недостатки: короткая длительность действия, гипотензия, риск депрессии дыхания и сердечной деятельности при быстром введении и у детей.

За рубежом в настоящее время широко применяется другой бензодиазепин - ***лоразепам.*** Лоразепам в отличие от диазепама обладает медленным метаболизмом, вводится внутривенно из расчета 0,07 мг/кг, инъекция при необходимости может быть повторена (у взрослых) через 10 мин. У детей используются болюсные формы 0,1 мг/кг. Обычно эффект длится около 12 ч - дальнейшее введение противопоказано из-за острого нарастания толерантности.

Еще один бензодиазепин - ***мидазолам,*** который, по некоторым данным, при внутримышечном введении купирует ЭС быстрее, чем диазепам при внутривенном. Это дает большие преимущества. Проведенное недавно межцентровое двойное слепое рандомизированное исследование у детей и взрослых применения в дебюте ЭС на догоспитальном этапе (RAMPART) эффективности простых способов введения мидозалама - буккально, интраназально, интраректально - показало «генеральную поддержку невнутривенных методов назначения мидазолама» (Silbergleit R. et al., 2013).

Вальпроаты. Препаратами, не имеющими противопоказаний для парентерального введения (кроме серьезных заболеваний печени, поджелудочной железы и некоторых редких митохондриальных энцефалопатий), являются вальпроаты. В зависимости от особенностей случая применяют от 400 до 1000 мг внутривенно струйно. В дальнейшем может быть использовано капельное введение (Карлов В.А., Андреева О.В., 2014).

В отличие от бензодиазепинов препараты вальпро-евой кислоты не влияют на гемодинамику и дыхание, поэтому могут применяться внутривенно и, при

необходимости, струйно у пациентов любого возраста. Кроме того, они не вызывают седации, поэтому их применение не грозит усугублением расстройств сознания. Они обладают оптимальным периодом полужизни - 9-12 ч. При нашем участии Московской службой скорой помощи было проведено исследование эффективности вальпроата внутривенно на догоспитальном этапе у 27 больных с СЭС и серийными приступами, выявившее его эффективность в 74,1% случаев. При этом по шкале Глазго отмечено статистически значимое улучшение на 1,7 балла. Побочные явления - однократная рвота и седативное действие - отмечены только у двух пациентов (наибольший материал по применению вальпроатов на догоспитальном этапе обобщен E. Trinka и соавт., 2014).

Фенитоин - эффективный противостатусный препарат, широко применяемый за рубежом. Ампулы по 5 мл, содержащие 250 мг препарата в растворе пропиленгликоля. Вводят внутривенно из расчета 15-18 мг/кг со скоростью не более 50 мг/мин, обычная доза - 1000 мг; детям - 20 мг/кг со скоростью не более 0,25 мг/мин. Повторное введение может быть осуществлено не раньше чем через сутки только при мониторировании уровня препарата в крови (не более 30 мкг/мл). Более удобен для применения фосфени-тоин* - водный раствор препарата, трансформирующийся в организме в фенитоин. Применяется в той же дозировке, что и фенитоин.

Преимущества: эффективен при тонико-клониче-ском и парциальном эпилептическом статусе; обладает пролонгированным эффектом. Не обладает угнетающим влиянием на ЦНС и дыхание. Может применяться длительно.

Недостатки: замедленное начало действия, нелинейная фармакокинетика. Возможны замедление и нарушения ритма сердца, вследствие чего обязательно мониторирование ЭКГ; не может быть применен у больных с атриовентрикулярной блокадой II-III степени, при синдроме слабости синусного узла, в первые 3 мес после инфаркта миокарда. Интересны материалы P. Agrawal и соавт. (2007) по сравнительной эффективности внутривенного введения при эпилептическом статусе вальпроатов и фенитоина: она оказалась практически одинаковой - соответственно 88 и 84%, так же как и число побочных явлений.

Фенитоин абсолютно противопоказан при порфи-рии, заболеваниях костного мозга и у больных с аллергией к препарату.

Следующие препараты являются, по сути, средствами третьей очереди выбора и обычно применяются при резистентном и суперрезистентном ЭС совместно с анестезиологом. Исключением, пожалуй, следует считать

Тиопентал натрия, производное тиобарбитуро-вой кислоты, в общей практике используют только для вводного наркоза.

Пропофол. Вначале вводят по 40 мг каждые 40 с (взрослым) и далее для поддержания наркоза капель-но или болюсно. Скорость введения при капельном введении 4-12 мг/кг, детям старше 8 лет - 2,5 мг/кг.

Преимущество: высокоэффективен при резистентном и суперрезистентном ЭС (см. ниже).

Недостатки: возможны кратковременная остановка дыхания, отек легких, опистотонус; пропофол-инфузионный синдром: метаболический ацидоз, бради-аритмия, прогрессирующая миокардиальная недостаточность, рабдомиолиз. Факторами риска являются высокие дозы (>83 мг/кг/мин), длительность применения более 48 ч.

Леветирацетам. Относительно недавнее поступление ампулированной формы леветирацетама на фармацевтический рынок форсировало его применение при эпилептическом статусе. Внутривенное применение допустимо у больных с нарушениями глотания. Еще в 2009 г. U. Stephani и соавт. представили материалы 16 немецких реанимационных отделений педиатрических больниц: 49 пациентов с судорожным и БЭС, у которых леветирацетам был применен внутривенно как препарат первой очереди выбора. ЭС был купирован у 84% больных. По обобщенным данным E. Trinka (2009), из 707 больных с различными формами ЭС эффект был достигнут в 70% случаев. Недостатком леветирацетама является необходимость его постепенного - в течение 15-20 мин внутривенного введения, минимальная доза - 2000-3000 мг в течение 15-20 мин. Кроме того, в аннотации фирмы в показаниях к его внутривенному применению у больных эпилепсией не указан ЭС, а только расстройства дыхания.

Лакосамид, пожалуй, является хронологически последним препаратом, используемом при ЭС. Он облает уникальным механизмом действия: увеличивает медленную инактивацию натриевых каналов, тем самым селективно блокируя патологическую возбудимость нейронных мембран и не влияя на нормальную передачу возбуждения. Рекомендован для внутривенного введения у больных с нарушениями глотания. По обобщенным данным E. Trinka (2011), из 126 больных с ЭС и кластерными приступами эффект был получен в 67% случаев. Препарат также в ургентных случаях вводится внутривенно медленно от 200-400 мг в течение 15 мин. К сожалению, и здесь в показаниях к применению фирма не указывает ЭС, зато приводит другое показание - расстройства глотания, которыми приходится обосновывать назначение препарата при СЭС. Препарат предпочтителен у пожилых людей, так как он не взаимодействует с другими лекарствами.
Заканчивая обсуждение препаратов противостатус-ного действия, следует иметь в виду следующее:

• рандомизированные контролируемые исследования прошел только лоразепам. Поскольку другие препараты, включая широко применяемые вальпроаты,

фенобарбитал и леветирацетам, не проходили подобного тестирования, их эффект с позиций доказательной медицины следует считать неизвестным (Trinka E., 2009);

• многие противостатусные препараты, в частности фенитоин и фенобарбитал, не растворимы в воде, и их формы для ургентного использования представляют собой растворы в пропиленгли-коле. Это существенно удорожает препарат и ведет к увеличению спектра побочных явлений. В связи с этим будут иметь преимущество водорастворимые формы. Великолепным примером является замена фенитоина на фосфенитоин*[9], действующим агентом которого является тот же фенитоин, но он высвобождается уже в крови из фосфенитоина*[9].

14.2.4.2. ТЕРАПИЯ НА МЕСТЕ

Терапия на месте (дома, на улице) преследует цели предупредить или устранить возможность механиче-

ской асфиксии вследствие западения языка или аспирации рвотных масс, поддержать сердечную деятельность и, наконец, если возможно, блокировать судороги. С этой целью необходимо освободить полость рта от инородных тел и рвотных масс, ввести воздуховод и применить средства первой очереди выбора при эпилептическом статусе - диазепам, вальпроаты для парентерального введения.

14.2.4.3. ТЕРАПИЯ В МАШИНЕ «СКОРОЙ ПОМОЩИ»

Задачами лечения являются дальнейшее улучшение дыхательной и сердечной деятельности, в частности освобождение верхних дыхательных путей от аспири-рованных масс, временное или стойкое устранение судорожного синдрома и в случаях симптоматического ЭС применение соответствующих средств терапии основного заболевания. Вводят воздуховод (если это не было сделано на месте) и через него с помощью электроотсоса удаляют продукты аспирации из верхних дыхательных путей. При необходимости проводят интубацию, позволяющую осуществить полноценный дренаж трахеи.
Если судороги возобновились, следует повторно ввести инъекционный вальпроат или диазепам.

На догоспитальном этапе при тяжелом ЭС и задержке доставки больного в стационар также можно внутримышечно ввести тиопентал натрия. Содержимое флакона (1 г) растворяют в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят примерно 1 мл на 10 кг массы тела. Адекватное ургентное лечение ЭС на догоспитальном этапе у многих пациентов способно блокировать ЭС, однако, по сведениям L. Kampp1 и соавт. (2015), прогноз ЭС зачастую ухудшается из-за его нераспознавания на догоспитальном этапе, что ведет к задержке начала адекватного лечения вплоть до анестезии.

Всех больных, у которых в машине «скорой помощи» не удалось ликвидировать судороги или устранить нарушение сознания, направляют в реанимационные отделения многопрофильных больниц.

14.2.4.4. ТЕРАПИЯ В РЕАНИМАЦИОННОМ ОТДЕЛЕНИИ

В реанимационном отделении осуществляют следующий этап лечения ЭС - интенсивную терапию с целью окончательного устранения судорожного синдрома, расстройств дыхания и кровообращения, нормализации основных параметров гомеостаза и вывода больного из коматозного состояния.

При поступлении больного с ЭС в реанимационное отделение целесообразно подключить его к системе для внутривенного введения жидкости, поставить постоянный катетер. Осуществляют дыхание смесью, содержащей повышенную концентрацию кислорода, и при проведении интенсивной терапии руководствуются основными ее положениями. Необходимо мони-торирование пульса, АД, ЭКГ, ЭЭГ, температуры тела, газового состава и pH крови, основных показателей гомео- и гемостаза.

14.2.4.5. ОКОНЧАТЕЛЬНОЕ УСТРАНЕНИЕ СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА/ЛИКВИДАЦИЯ РАССТРОЙСТВ СО СТОРОНЫ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Стойкое устранение судорожного синдрома - обязательное условие профилактики/устранения расстройств со стороны систем жизнеобеспечения организма. Оно проводится согласно рекомендации МПЭЛ. Альтернативными средствами для достижения эффекта остаются вальпроаты и диазепам. Если от введения диазепама был явно неустоявшийся эффект, можно применить этот препарат капельно: 100 мг препарата в 500 мл раствора декстрозы (глюкозы) вводят со скоростью 40 мл/ч, что гарантирует поддержание концентрации препарата в крови на терапевтическом уровне. Также внутривенно капель-но могут быть применены вальпроаты.

Следует еще раз подчеркнуть, что основным фактором, вызывающим многообразные расстройства жизнедеятельности организма, является судорожный синдром.

Противосудорожные препараты вводят внутривенно, либо, в исключительных случаях, внутримышечно либо в прямую кишку; при необходимости (отсутствие форм для парентерального введения) можно вводить препарат через назогастральный зонд в желудок.

Установлено два важных положения: 1) чем раньше от начала ЭС начато лечение, тем выше эффект; 2) эффект диазепама вдвое выше при генерализованном статусе, нежели при парциальном. Было интересно выяснить, на какие структуры действует диазепам.

В экспериментальных исследованиях, проведенных совместно с В.Н. Шелеховым и В.А. Коротичем (кролики, тубокурарин, ИВЛ, ЭЭГ), было установлено, что при корковом эпилептогенном очаге (электрическое раздражение) и введении диазепама в дозе 0,05-0,1 мг на 1 кг массы тела животного блокирующий эффект в отношении судорожной активности проявляется наиболее рано в гиппокампе. Для последующего вызывания судорог требуется повышение силы тока в несколько раз. При этом судорожные разряды в гиппокампе воспроизводятся с большим трудом и приступ часто не может генерализоваться. Современные работы подтверждают, что бензодиа-зепин (а также вальпроаты) достоверно уменьшают эпилептиформные разряды в контрлатеральной очагу коре, в первую очередь в гипоталамусе и в гиппокампе (Авакян Г.Н. и др., 2010).

A. Pikanen и соавт. (2005) установили, что при экспериментальном ЭС назначение диазепама уменьшает развитие и тяжесть последующей эпилепсии, а в наших более ранних наблюдениях было показано развитие при резистентном судорожном ЭС тяжелых изменений в гипоталамической области (Карлов В.А., 1974).

14.2.4.6. АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ ПРИ РЕЗИСТЕНТНОМ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ СТАТУСЕ

В настоящее время как в проблеме эпилепсии в целом, так и в ее ургентной составляющей - эпилептическом статусе - наиболее важным является феномен резистентности. В связи с тем что попытки МПЭЛ ввести временной критерий определения ЭС (30 мин) оказались неудачными и МПЭЛ вернулась фактически к старому его определению, попытки использования такого же временного критерия в определениях резистентности ЭС также оказались неудовлетворительными. Главным, конечно, является отсутствие стойкого эффекта от средств первой очереди выбора. Резистентным ЭС (РЭС) договорились считать случаи с отсутствием стойкого ответа как минимум на два препарата первой очереди выбора. Целесообразно выделение РЭС, так как он требует максимально агрессивной терапии, поскольку исходы при нем хуже, чем при нерезистентном ЭС. Летальность соответственно составляет 23% против 14% случаев, тяжесть по шкале Глазго вдвое выше (Mayer S.A. et al., 2002). По данным метанализа, в качестве этиологических факторов при фармакорези-стентном ЭС чаще фигурируют острые церебральные процессы: инсульт, опухоль, токсико-метаболические энцефалопатии, инфекции нервной системы, гипокси-чески-ишемические состояния, а эпилепсия как таковая составляет всего около 20% (Classen J. et al., 2002).

Иные данные на материале 83 эпизодов ЭС приводят M. Holdkamp и соавт. (2005) - более частая роль инфекций и более низкий уровень антиэпилептических препаратов в крови. Обращают на себя внимание сведения о том, что предиктором генерализованного СЭС может быть как неконвульсивный, так и фокальный ЭС.

Частота РЭС определяется по-разному. Так, по данным D.R Lowenstein (2006), обработавшего материалы современных публикаций, - от 10 до 40%. На основании нашего опыта, как это указывалось выше, можно считать, что это зависит от времени поступления пациента, уровня квалификации специалистов принимающего отделения, адекватности лечения на догоспитальном этапе. Фактор времени в условиях дорожных пробок таких мегаполисов, как Москва, может иметь решающее значение.

D.K Lowenstein (2006) предложил протокол терапии РЭС. При этом он учел опыт европейских стран - Германии, Швейцарии и Австрии и результаты анкетирования 106 врачей - членов Медицинской академии неврологов США. В качестве средств первой очереди выбора при ЭС в 76% случаев был применен лоразепам, в 17% диазепам и только в 7% другие антиэпилептические препараты. Средством второй очереди выбора в 95% случаев оказался фенитоин. Неэффективность этих средств позволяет считать ЭС резистентным. Удивительно, что вальпроаты вынесены практически на обочину схемы между бензо-диазепинами и фенитоином. Как уже указывалось, вальпроаты для внутривенных инъекций не обладают негативным влиянием на системы жизнеобеспечения организма, что при ЭС крайне важно, а также в отличие от бензодиазепинов не угнетают сознание. В связи с этим на основании собственного опыта мы считаем, что именно вальпроаты для инъекций являются средством абсолютно универсальным, которое можно применять при ЭС любой этиологии, в частности при симптоматическом статусе вследствие поражений и заболеваний головного мозга. Бензодиазепины пока еще в практической деятельности врачей в нашей стране занимают первое место. Согласно рекомендованному МПЭЛ протоколу, основанному на учете опыта как США, так и европейских стран, где конкурируют фенобарбитал, тиопентал натрий (тиопентал) и пропофол (Holdkamp M. et al., 2003), в качестве средств первой очереди выбора при РЭС рекомендуется фенобарбитал внутривенно, а при его неэффективности анестетики: тиопентал натрий (тиопентал), пропофол, мидазолам или пентобарбитал.

Приводим Европейский протокол стационарного лечения тонико-клонического ЭС у взрослых:

• I стадия - ранний статус (до 10/30 мин);

• II стадия - установившийся статус (10/30- 60/90 мин): фенобарбитал или вальпроаты;

• III стадия - рефрактерный статус (>90/60 мин): пропофол или тиопентал натрий (тиопентал), или мидазолам.

Дозы и способы введения препаратов указаны выше. При контролировании приступов в течение 12 ч дозу препаратов медленно снижают в последующие 12 ч. При повторении приступов применяют наркоз в последующие 12 ч, затем повторяют попытку выведения из статуса.

Согласно протоколу МПЭЛ (2011) по лечению ЭС, алгоритм действия врача при ЭС следующий:

1) 0 мин: Если появились повторные приступы или сохраняется изменение сознания или поведения и/или эпилептическая активность на ЭЭГ >10 мин - начальный статус;

2) 5 мин: взятие крови на содержание противоэпи-лептических препаратов, глюкозы и основных биохимических показателей;

3) 10 мин: лоразепам 0,1 мг/кг в/в 2 мг/мин;

4) 25 мин: фенитоин макс 30 мг/кг.

Альтернатива: вальпроаты 30 мг/кг в/в со скоростью 500 мг/мин, если статус продолжается - еще 15 мг/кг и, если потребуется, еще 15 мг/кг.

60 мин: фенобарбитал 5-15 мг/кг (до медкомы). Если не достигается подавления эпилептической активности, начать инфузию пропофола (1 мг/кг в течение 5 мин, затем - 4 мг/кг/ч) или мидазолама (0,2 мг/кг болюсно, затем 0,05-0,5 мг/кг/ч).

Длительность индуцированной комы (отсутствие эпиактивности) - 48-72 ч.

Внутривенные формы противоэпилептических препаратов, официально зарегистрированные в РФ: диазе-пам 10 мг - 2 мл, вальпроаты, мидазолам 5 (15) мг - 1 (3) мл; пропофол 10 мг/мл - 50 мл, леветирацетам (500 мг - 5 мл), лакосамид (200 мг - 20 мл).
Таким образом, из вышеизложенного видно, что препаратами третей очереди выбора, назначаемыми фактически в случаях суперрезистентного ЭС, являются фенобарбитал, мидазолам и пропофол. Из них мидазолам - бензодиазепин по своей структуре, по сути, не относится к общим анестетикам. Обычно используется в международных исследованиях тио-пентал натрия, а ингаляционные анестетики применяются лишь при отсутствии ответа на внутривенный наркоз, при этом наибольшая длительность ингаляционного наркоза - 26 дней. В то же время продолжается публикация наблюдений по применению при резистентном и суперрезистентном СЭС антиэпилептических препаратов последних поколений, однако эти попытки в значительной степени носят эмпирический характер. Так, недавно было проведено мульти-центровое исследование внутривенного применения РЭС кетамина (Gaspard N. et al., 2013). Летальные исходы зарегистрированы у 26 из 60 больных, но они были достоверно ниже, если ЭС контролировался в течении 24 ч от начала применения кетамина.

Возвращаясь к общей анестезии, хотелось бы подчеркнуть, что мы начинали применение наркоза при СЭС 1960-х гг., на заре становления реаниматологии, и тогда еще многое приходилось только нащупывать. Смешанный внутривенно-ингаляционный наркоз был применен нами у 119 больных с СЭС, что было связано с

тяжестью ЭС в связи с поздней госпитализацией или переводом пациентов из других больниц с ограниченными возможностями в выборе антиэпилептических препаратов при ЭС на ранних этапах нашей работы. Методика нами была описана ранее (Карлов В.А., 1974, 2003).

В случаях некупирующегося ЭС, когда судороги не удается прервать ни одним применяемым способом, следует прибегнуть к сверхдлительному наркозу, поддержание которого может быть оптимально в условиях действия мышечных релаксантов и ИВЛ. Во всех случаях проведения такого лечения мы применяли наркоз, состоящий из смеси закиси азота и кислорода в отношении 2:1, как наиболее безопасный, обычно в сочетании с внутривенным введением барбитуратов. Когда признаки возобновления приступов исчезают, мышечные релаксанты отменяют, и после полного восстановления самостоятельного дыхания в течение нескольких часов ингаляция газовой смеси закиси азота и кислорода продолжается уже при спонтанном дыхании больного. При явлениях угрожающей асфиксии вследствие приступов, повторяющихся с высокой частотой и сопровождающихся признаками тяжелого угнетения функций мозга (стойкий мидриаз, почти прямая линия на ЭЭГ), следует избегать глубокого наркоза. Наркотические вещества, в первую очередь выключающие кору большого мозга, в подобных наблюдениях могут способствовать развитию в коре необратимых изменений. В связи с этим при проявлениях тяжелой асфиксии вначале следует принять меры к нормализации внешнего дыхания и прерыванию судорог путем назначения миорелаксантов и использования адекватной ИВЛ без наркоза. Лишь после устранения асфиксии и улучшения функций мозга применяется наркоз в сочетании с миорелак-сантами. Однако у некоторых из этих больных только нормализация внешнего дыхания без применения противосудорожных препаратов и наркоза может купировать ЭС.

14.2.4.7. НЕСТАНДАРТНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

В настоящее время отмечается господство жестких стандартов лечения, применение нестандартных методов должно быть тщательно обосновано в истории болезни, так как такие меры принимаются при суперрефрактерном ЭС, летальность при котором наиболее высока, соответственно, успех любой обоснованной терапии непредсказуем. Применяются следующие методы: введение противоэпилептиче-ского препарата через назогастральный зонд, имму-нокоррекция, гипотермия, методы стимуляции (вагус стимуляция, стимуляция тройничного нерва и др.), кетогенная диета, судорожная терапия (!), в эксперименте показаны возможности ингаляции гиперкап-нической смеси. По ЭС публикуется большое количество работ: недавно проанализировано 180 свежих публикаций, посвященных главным образом лечению суперрезистентного ЭС, в том числе методами поиска. Подчеркивается, что данные остаются несистематизированными.

Гипотермия

Гипотермия при суперрезистентном ЭС применена, судя по отдельным описаниям разными авторами, в единичных случаях. Лишь K. Guilliams и соавт. (2013), располагают пятью собственными детскими наблюдениями и 8 других они собрали в публикациях. Возможно охлаждение тела, контролируемое по температуре в мочевом пузыре, изолированная кранио-церебральная гипотермия, контролируемая по температуре в наружном слуховом проходе, и локальное охлаждение поверхностного эилептогенного очага на открытом мозге. Механизмы терапевтического влияния гипотермии отработаны в экспериментальных условиях и резюмированы A.O. Rossetti (2011). Это действие на известный метаболический каскад, возникающий при острых поражениях мозга. Глобально гипотермия редуцирует мозговой метаболизм, утилизацию кислорода и потребление АТФ; более того, это ведет к ингибированию освобождения глютамата, уменьшению митохондральной дисфункции и перегрузки кальцием. И наоборот, мозговой нейротрофический фактор повышается. Как следствие всего этого, подавляется оксидативный стресс и ингибируется апоптоз. Есть и другие механизмы, например уменьшается проницаемость ГЭБ, в результате чего ограничивается отек и подавляется провос-палительная реакция. Оптимальной считается мягкая гипотермия - 30-35 °C, в то время как глубокая гипотермия - ниже указанной температуры - заметно увеличивает осложнения. При анализе механизмов терапевтического действия гипотермии при СЭС упускается один очень важный факт: фармакотерапия ЭС при этом продолжается. Это обстоятельство навело нас на мысль, что дело также (или исключительно) в том, что гипотермия устраняет фармакорезистент-ность, восстанавливая чувствительность эпилепти-ческого очага к противоэпилептическим препаратам. Затем этот механизм был доказан нами в эксперименте (рис. 14.6) и на человеке (рис. 14.7).

Иммунокоррекция

В наших экспериментальных (вызревание эпи-лептогенного очага) и клинических исследованиях 1980-х гг. была установлена эпилептогенная роль - нарастание титра S-100 антител, иммунных комплексов и падения титра фагоцитарного индекса - в вызревании эпилептического фокуса, максимально выраженных при ЭС, то есть показано прямое участие иммунных механизмов в эпилептогенезе. К настоящему времени проблема роли иммунных механизмов при эпилепсии сильно возросла в связи с описанием значительного количества наблюдений энцефалитов, в происхождении которых основную роль играют антитела к тем или иным церебральным структурам, при которых часто возникает ЭС. Есть данные, что после лимбического энцефалита с повышенными VGKC-комплексами антител могут быть эпилептические приступы, ассоциированные со специфическими антителами к лигандам

воротных ионных каналов NMDA, AMPA и GABAb-рецепторов. Указывается на высокие титры GAD-антител у больных с эпилепсией и началом приступов во взрослом возрасте. Сюда же относят и два других редко возникающих синдрома, характеризующихся внезапно возникшим ЭС у детей непосредственно после лихорадки - IHHE (гемиконвульсии, гемиплегия, эпилепсия) и FIRES (фебрильно индуцируемый резистентный эпилептиеский синдром). Оба синдрома объединяются концепцией острой энцефалопатии с воспалительно опосредуемым ЭС. Аутоиммунный энцефалит - наиболее обычная причина РЭС *de novo,* при этом иммунная терапия менее часто использовалась в криптогенных случаях, несмотря на преобладание в ликворе воспалительных изменений (мультицентровое исследование, Gaspard N. et al., 2015). S. Shorvon и E. Trinka (2013), подводя итоги 5-летия Лондон-Иннсбрук коллеквиумам подчеркнули доказанную роль воспаления в развитии и поддержании ЭС, которое может как инициировать приступы, так и быть их причиной. Описан успех от применения при РЭС *de novo* обменного замещения плазмы (плазмаферез) (Li J. et al., 2013), а при обнаружении интратекально антител GAD-синтетазы - циклофосамида, что является абсолютным доказательством связи заболевания с GAD аутоиммунностью (Kanter I.C. et al., 2007).

Другие способы

Описаны единичные случаи успешного применения при суперрезистентном СЭС кетогенной диеты, а также стимуляционных методов: транскраниальной магнитной симуляции, вагус-стимуляции, стимуляции тройничного нерва и интракраниальных структур (в частности, мозжечка). Удивительным казался возможный успех применения при СРЭС судорожной терапии. Принципиальным основанием для этого явился известный опыт психиатрии по использованию судорожной терапии при шизофрении. V. Lambrecoq и соавт. (2012) собрали 8 опубликованных случаев электросудорожной терапии при ЭС. Они полагают, что механизм заключается в повышении судорожного порога.

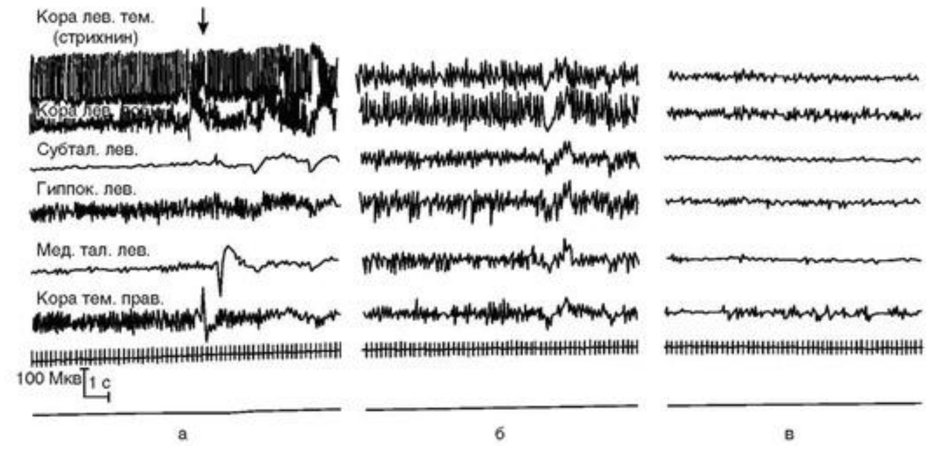


Рис. 14.6. Эксперимент. Охлаждение эпилептического очага хлорэтилом: а-начало охлаждения на фоне приступа (стрелка); б - после окончания охлаждения; в - после последующего внутривенного введения незначительной дозы гексанала (5 мг на кг массы)

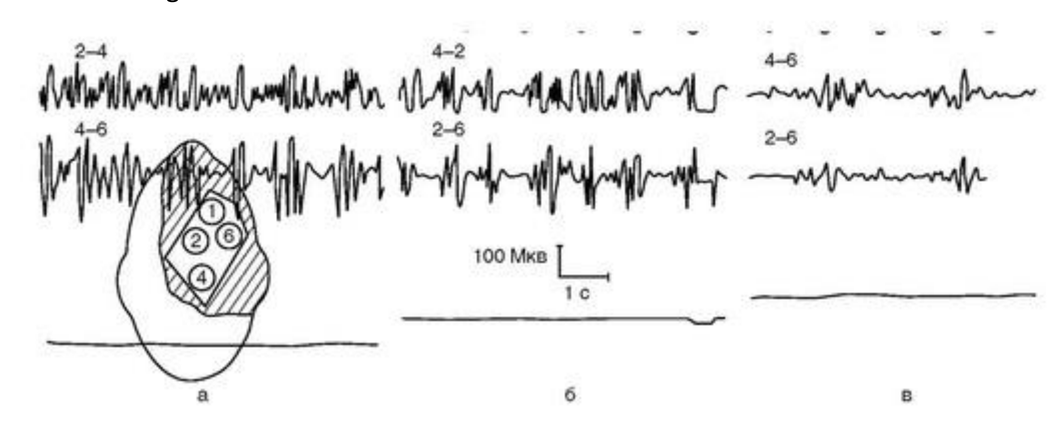


Рис. 14.7. Больная Л., 14 лет, резистентный эпилептический статус брахиофациальных приступов. Электрокортикограмма: а - фон; б - после попыток рассечения спаек в области очага (сенсомоторной области); в - после охлаждения эпилептогеного очага хлор-этилом

14.2.5. Эпилептический статус бессудорожных приступов

В последние годы БЭС уделяется особое внимание. Это связано с несколькими основными обстоятельствами. 1. Оказалось невозможно дать дефиницию БЭС, поскольку его электрографические характеристики зависят от возраста пациента, степени зрелости мозга и лежащей в основе заболевания причины, а также от формы энцефалопатии и эпилептического синдрома. Так, в публикации R. Sutter и P.W. Kaplan (2012) представлено 43(!) паттерна БЭС. 2. С одной стороны, БЭС вызывает изменения сознания, а с другой - изменения сознания, прежде всего сопор и кому, а наряду с этим некоторые психозы и поведенческие расстройства могут сопровождаться патологическими изменениями в ЭЭГ, требующими дифференциальной диагностики с электрографическими эпилептифор-ными проявлениями (пограничные синдромы). Все это потребовало четкого определения электрографических пароксизмальных феноменов. Для этих целей в 2012 г. Американским клиническим нейрофизиологическим обществом была мобилизована группа специалистов, которые разработали новую терминологию в области клинической нейрофизиологии. В 2013 г. было опубликовано Европейское соглашение СОКОЭ - стандартизированный шаблон для объединения различных клинических и электрографических аспектов БЭС и связанных с ними ЭЭГ-паттернов, таких как периодические разряды и ритмическая δ-активность.

Этому предшествовала Оксфордская конференция по БЭС, которая указывая на роль электрографической составляющей в диагностики БЭС, подчеркнула возможное отсутствие клинического проявления приступов и наличие разных форм электрографической активности, причем некоторые из них указывают на БЭС, а другие дают возможность двоякого толкования. Единой ЭЭГ терминологии и критериям БЭС посвящен ряд работ, пожалуй, наиболее значимыми являются публикации S. Beniczky и соавт. (2012,

2013), R. Sutter и P.W. Kaplan (2012). В отечественной литературе на трудности диагностики БЭС также обращено внимание (Карлов В.А., 2010; Лебедева А.В. с соавт., 2012).

Основным электрографическим критерием БЭС являются персистирующие или часто повторяющиеся паттерны приступов, которые, однако, изменяют свою амплитуду, частоту и/или пространственное распределение. Выделено шесть вариантов по критериям фокальные vs генерализованные; с эпилептической энцефалопатией или эпилептическими синдромам vs без таковых; ПЛЭР или БИПЛЭР у больных в постГТК состоянии или при терминальной его фазе (subtle); то же самое плюс ГПЭР и/или трехфазные волны у пациентов с отсутствием аномалий ЭЭГ в прошлом, что должно быть оценено прежде всего как возможное проявление острого церебрального поражения; больные с эпилептическими энцефало-патиями с наблюдаемыми и ранее интериктальными ЭЭГ-паттернами, но они не рассматривались как проявление БЭС.

14.2.5.1. ЭЛЕКТРОКЛИНИЧЕСКАЯ И ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БЕССУДОРОЖНОГО ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СТАТУСА

Тип БЭС: две основные категории - с комой и без нее. Следующие подтипы предлагаются для БЭС без комы/ступора: с генерализованным началом (абсанс-ный ЭС: типичный, атипичный и миоклонический абсансный); с фокальным началом (с нарушением сознания или в частности афазия при БЭС); неизвестно, является ли БЭС фокальным или генерализованным. В качестве последнего предложен вегетативный ЭС. Этиология: симптоматическая (т.е. известная) и криптогенная (т.е. неизвестная). Симптоматические случаи могут быть дополнительно классифицированы как острые, отдаленные или прогрессирующие; БЭС при электроклинических синдромах, связанных с возрастом (Sutter R. и Kaplan P.W., 2012).
Пограничные синдромы - состояния, при которых точная идентификация принадлежности симптоматики к БЭС остается неуточненной. Условно они могут быть разделены на три категории: 1) миоклонический ЭС при коме вследствие острого тяжелого повреждения головного мозга; 2) эпилептический психоз и поведенческие нарушения; 3) состояния с измененным уровнем сознания, сопровождаемые эпилептиформными изменениями ЭЭГ, индуцированные приемом препаратов или метаболического генеза (Sutter R. и Kaplan P.W., 2012).

14.2.5.2. ЭЭГ-ПАТТЕРНЫ У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Пересмотренная терминология для ритмических и периодических паттернов у больных в критическом состоянии - в коме/ступоре - может быть представлена в виде вышеупомянутого шаблона в СОКОЭ (Hirsch E. et al., 2013). Полученные характеристики могут быть сгруппированы следующим образом: название паттерна - периодические разряды, ритмическая δ-активность или спайк-волна/острая волна, а также подтипы; качественные характеристики по особенностям морфологии (острота, количество фаз,

амплитуда и др.); локализация (генерализованные, латерализованные, мультифокальные и пр.); временные характеристики (частота, продолжительность и т.д., включая особенности начала - внезапное или постепенное и динамика); модуляция - стимул-сенситивные или спонтанные. S. Beniczky и соавт. (2013) к этому добавили два новых важнейших элемента, включающие клинические характеристики - семиологию и эффект вмешательства (лекарственные средства).

14.2.6. Эпилептический статус абсансов

В зависимости от возрастного дебюта абсансов различают следующие формы абсансной эпилепсии: ранне детскую, детскую абсансную, юношескую абсансную и абсансную эпилепсию взрослых. ЭС абсансов может возникать при любой из этих форм и, помимо того, при ряде форм эпилептической энцефалопатии. Поскольку базисная характеристика того или иного эпилептического приступа - клини-ко-электрографическая, приводим второе название абсансного ЭС - пик-волновый ступор. Это название отражает основную электрографическую и клиническую характеристику абсансного статуса, соответственно генерализованную пик-волновую активность в ЭЭГ и ступорозное состояние сознания пациента. Следует иметь в виду, что по сравнению с изолированным абсансом при статусе абсансов ЭЭГ-картина характеризуется значительным замедлением ритма: ритм 3 Гц замещается ритмом 1,5-2 Гц, и таковой паттерн присущ главным образом статусу типичного абсанса (рис. 14.8).

Атипичный ЭС абсансов выделен Гасто в одно из частых проявлений синдрома Леннокса-Гасто. У пациентов с атипичным ЭС абсансов обычно отмечаются неврологическая симптоматика и снижение интеллекта. В отличие от ТЭСА абсансные приступы в статусе не сопровождаются миоклонусом. Выход из статуса более затяжной, ответ на лечение не столь драматичен. Однако со времени нашей первой публикации (Карлов В.А. и соавт., 1987) стремительно увеличивается количество публикаций о префрон-тальном приосхождении абсансов, и сейчас становится очевидно, что атипичный ЭС абсансов наиболее частый при префронтальной эпилепсии.

Помимо статуса типичных и атипичных абсан-сов нами выделены другие клинико-ЭЭГ-вариан-ты статуса абсансов: прерывистый (Савицкая О.Н., Карлов В.А. и др., 1980), регионарный статус абсансов (Карлов В.А., 2010) и их комбинации (рис. 14.9). Комплексный регионарный абсансный ЭС был описан, как уже отмечалось, S. Shorvon и M. Walker (2005).

Как уже указывалось, выделяются пограничные синдромы, при которых трудно трактовать изменения ЭЭГ: являются ли они проявлением нарушения сознания или БЭС. Ниже приводится фрагмент ЭЭГ 58-летней пациентки, которая поступила по поводу ЦВЭ. Очаговой неврологической симптоматики не было. На фоне метаболической терапии легкое угнетение сознания углубилось до сопора. ЭЭГ выявила эпизоды «вспышка-угнетение», диффузную δ-активность с элементами

острая-медленная волна - вариант БЭС (рис. 14.10). Состояние нормализовалось введением диазепама и преднизолона.

Следующий фрагмент ЭЭГ иллюстрирует другой вариант БЭС у пациента К., 18 лет, с 2 лет страдающего эпилепсией с приступами замирания, легких подергиваний с изменением сознания, переходящих в генерализованные судорожные приступы. При поступлении пассивен. Отчетливо наблюдается пра-вополушарный спастический гемипарез. При видео-ЭЭГ-мониторинге выявляется отсутствие глубоких стадий медленноволнового сна, частые моргания, поза фехтовальщика. ЭЭГ-паттерн: ритмические комплексы 2 Гц, приближающиеся по морфологии к доброкачественным эпилептиформным разрядам детства (рис. 14.11).

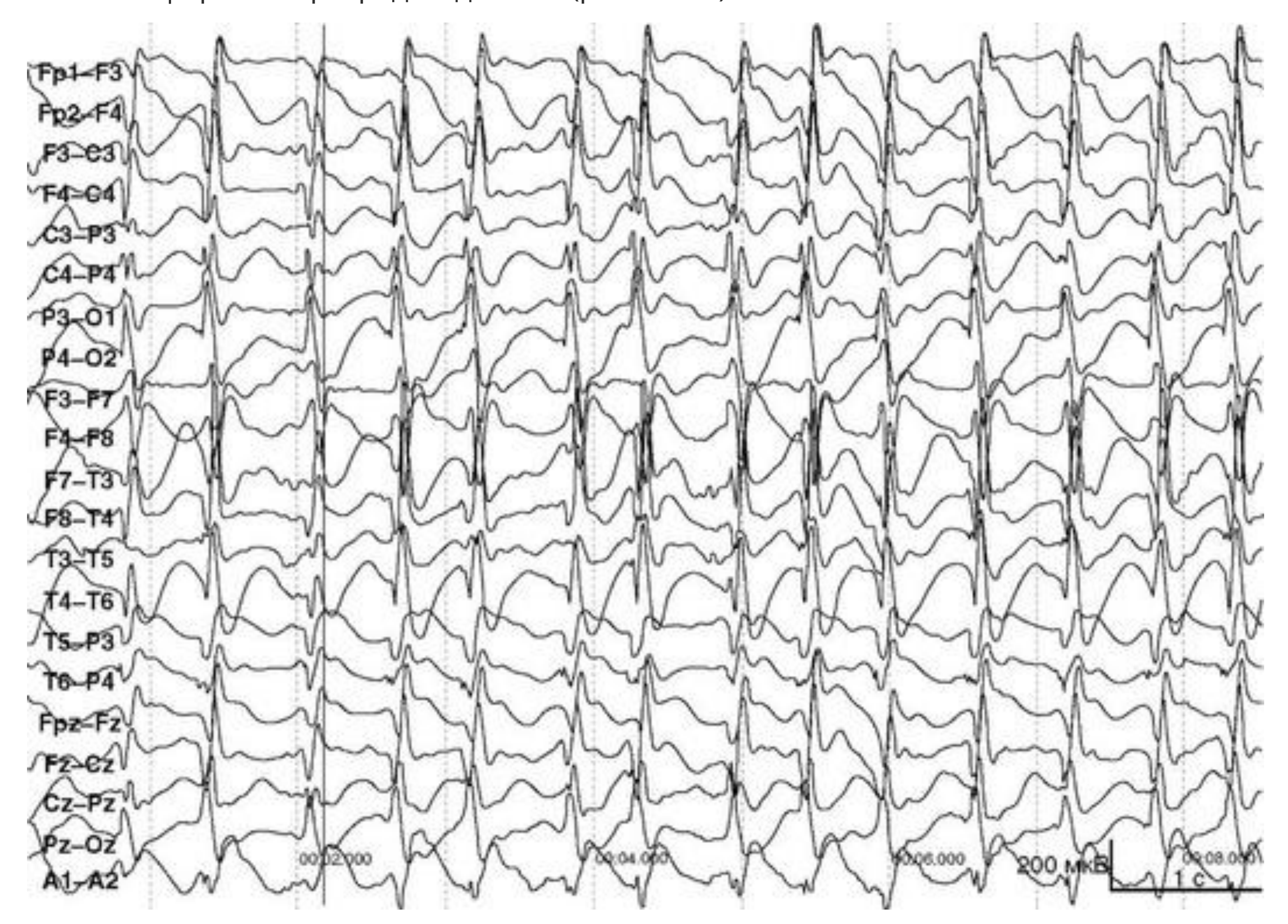


Рис. 14.8. Фрагмент электроэнцефалограммы: эпилептический статус абсанса

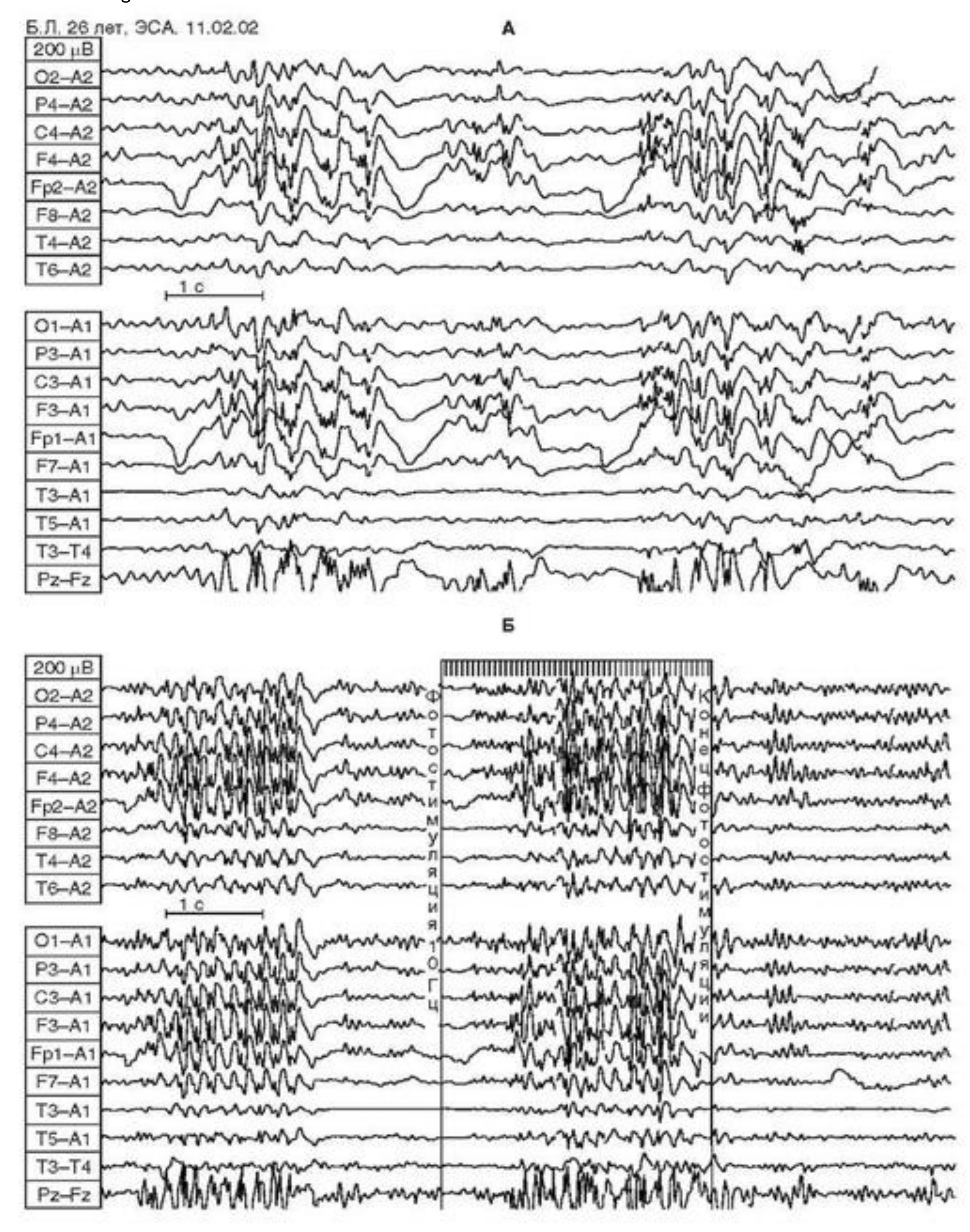


Рис. 14.9. Фрагменты электроэнцефалограммы больной 26 лет с феноменом пик-волнового ступора. Прерывисто-регионарный вариант статуса абсанса

Источник KingMed

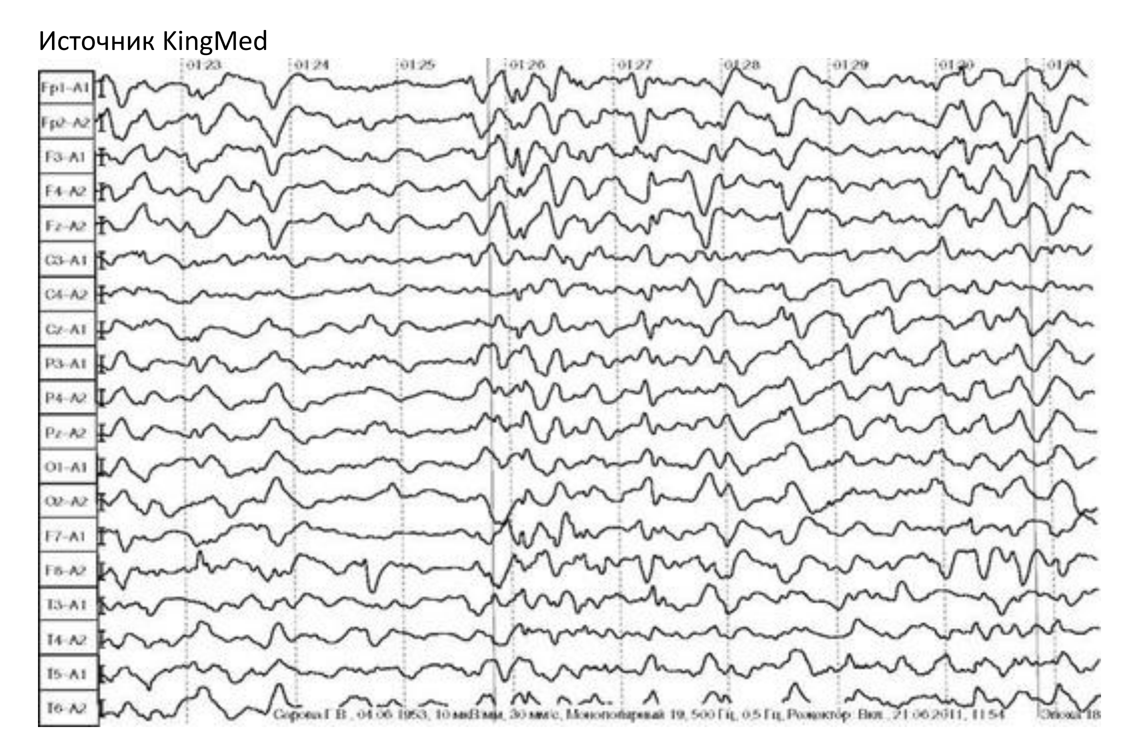


Рис. 14.10. Фрагмент электроэнцефалограммы пациентки 58 лет, доставленной бригадой скорой медицинской помощи в связи с нарушением сознания. Бессудорожный эпилептический статус. Объяснение в тексте

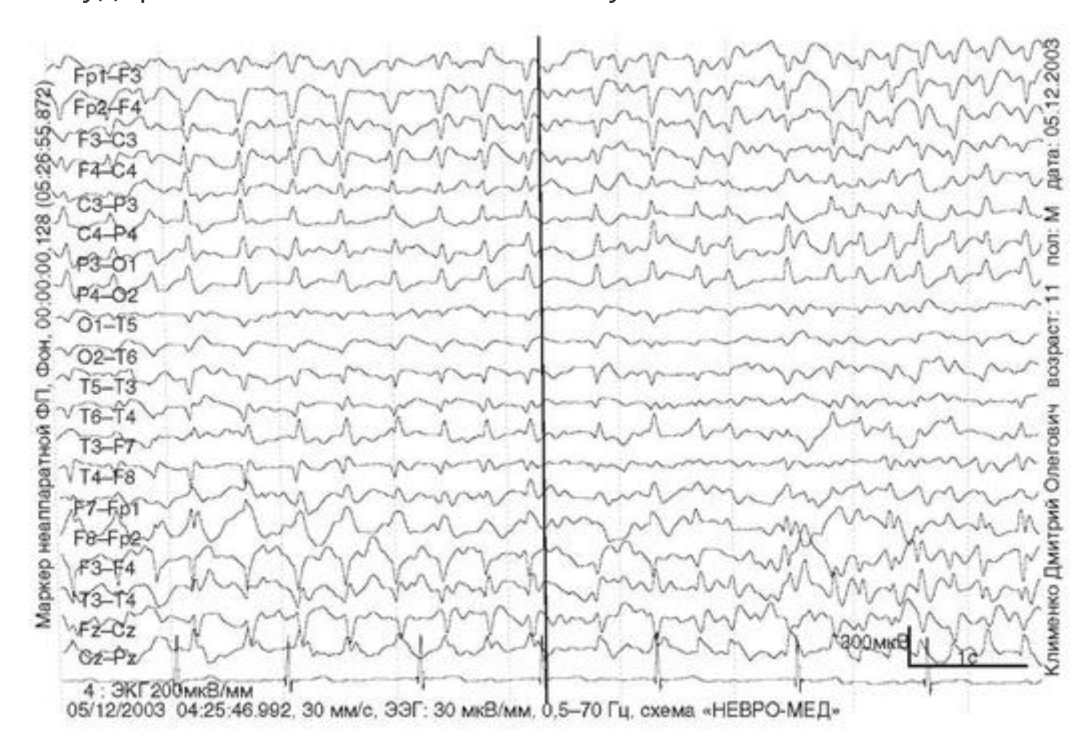


Рис. 14.11. Фрагмент электроэнцефалограммы пациента К., 18 лет, с 2 лет страдающего эпилепсией с приступами замирания, легких подергиваний с изменением сознания, переходящих в генерализованные судорожные приступы. При поступлении пассивен, труднодоступен. При ЭЭГ-мониторинге выявляется отсутствие глубоких стадий медленноволнового сна, частые моргания, поза фехтовальщика. ЭЭГ-паттерн необычен: ритмические комплексы 2 Гц, приближающиеся по морфологии к доброкачественным эпи-лептиформным разрядам детства

14.2.7. Парциальный бессудорожный эпилептический статус

В настоящее время в качестве парциального ЭС выделен ряд известных и малоизвестных клинических синдромов:

• бесприступный вариант синдрома Ландау-Клеффнера;

• некоторые формы детского аутизма, чаще всего связанные с персистированием эпилептиформной активности в лобной доле);
• синдром оперкулярного статуса;

• пролонгированные или стойкие очаговые расстройства, в том числе афазический ЭС;

• галлюцинаторные и психотические состояния.

Большой спектр расстройств, послуживших причиной госпитализации в психиатрическую клинику, обнаруживается у детей и у пациентов, кодируемых в рамках рубрик F: шизотипические и бредовые; аффективные; нарушения психологического развития (речи, языка, моторных навыков); специфические расстройства развития (детский аутизм) и другие (Зенков Л.Р., 2007).

На рис. 14.12 приведена ЭЭГ 50-летней пациентки с диагнозом «острые нарушения мозгового кровообращения» по ишемическому типу в левом каротидном бассейне. При отсутствии судорог у нее отмечаются легкое оглушение, мягкие речевые нарушения. В ЭЭГ регистрируются латерализованные (левополу-шарные) высокоамплитудные ритмические разряды острых волн частотой около 7 Гц: картина ПЛЭР.

Рис. 14.12. Фрагмент электроэнцефалограммы 50-летней пациентки. Паттерн ПЛЭР. Объяснение в тексте

14.2.8. Электрический статус сна

Электрический эпилептический статус сна (ЭЭСС) был описан в клинике С.А. Тассинари в виде субклинических спайк-волн, которые могут регистрироваться во время медленного сна месяцы и годы. В предложениях по Классификации (2001) МПЭЛ определила ЭЭСС как возраст-зависимое самолимитирующееся расстройство в виде энцефалопатии с ЭЭСС и выделила следующие черты:

• эпилепсия с фокальными и, видимо, генерализованными приступами (унилатеральные или билатеральные клонические приступы, тонико-

клонические, абсансы, парциальные, моторные, сложные парциальные приступы или эпилептические падения);

• нейрофизиологические нарушения в форме глобальной или селективной регрессии когнитивных функций;
• моторные нарушения в форме атаксии, диспрак-сии, дистонии или унилатеральный дефицит;

• типичные ЭЭГ находки с паттерном диффузных спайк-волн, варианты которых могут быть различны. Приводим один из наиболее демонстративных паттернов ЭЭСС (рис. 14.13).

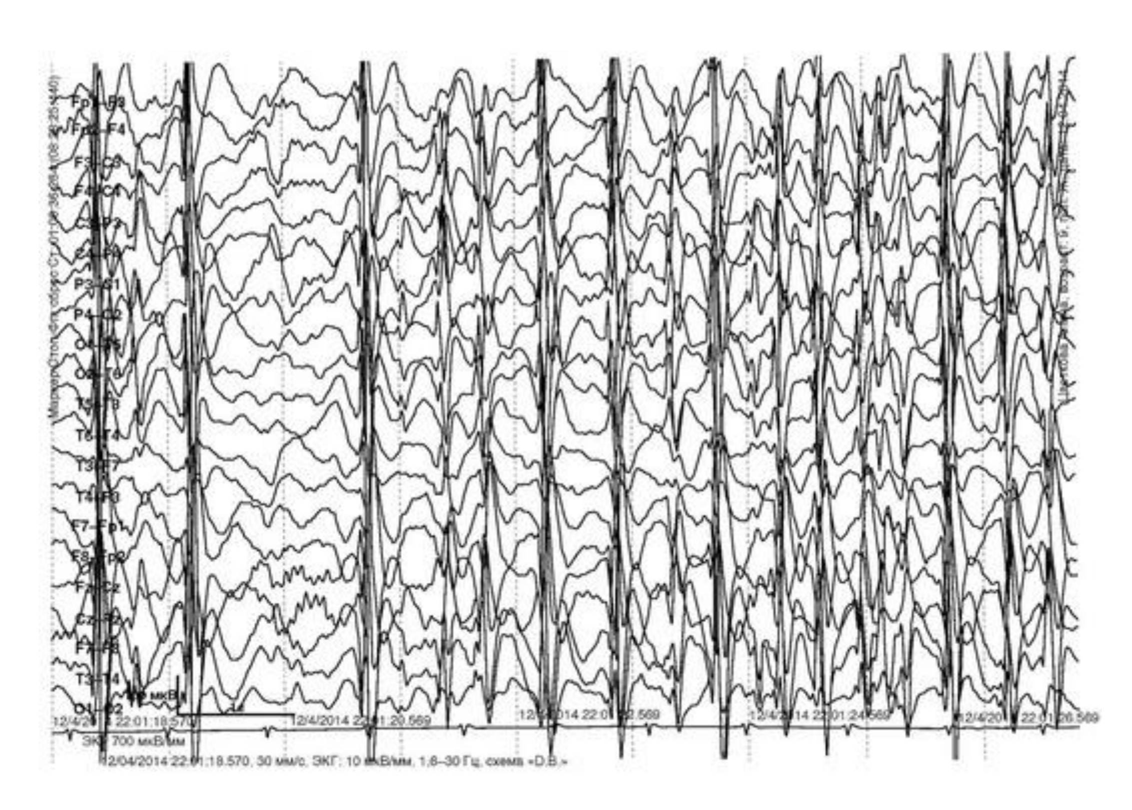


Рис. 14.13. Фрагмент ЭЭГ-сна пациентки, с 25 лет страдающей эпилептическими приступами с постепенным интеллектуальным снижением. На протяжении последних 2 лет трехкратный ЭЭГ-мониторинг сна зарегистрировал картину электрического

эпилептического статуса в виде генерализованных симметричных синхронных разрядов высокоамплитудных полиспайк-волн

Характернейшим проявлением заболевания ЭЭСС являются нейропсихические расстройства. Они, как правило, отсутствуют до появления ЭЭСС. Это указывает на то, что основной механизм этих нарушений - наличие хронической персистирующей во время сна диффузной эпилептиформной активности, в связи с чем нейроны не могут функционировать нормально. Это подтверждается тем, что у разных пациентов страдают преимущественно функции, соответственно локализации которых обнаруживается эпицентр эпилептиформных нарушений, например при эпилептической афазии (синдром Ландау-Клеффнера) - височной, при лобном синдроме - лобной (рис. 14.14, 14.15). Согласно рекомендации МПЭЛ, для диагноза ЭЭСС необходимо, чтобы эпилептиформная активность в ЭЭГ занимала до 85% записи и воспроизводилась при трехкратной регистрации. Здесь следовало бы сделать оговорку: поскольку, помимо генерализованного ЭЭСС, фактически существуют его фокальные и регионарные формы, это требование относится и к ним. Кроме того, так как ЭЭСС является клинико-ЭЭГ-явлени-ем, вряд ли требование именно 85%-й и притом генерализованной представленности эпилептиформ-ной активности в ЭЭГ оправданно в тех случаях, когда и при меньшей ее представленности у пациента возникают клинические последствия - глобальная или селективная регрессия когнитивных функций.

R.H. СагаЬа11о и соавт. (2015), назвали такие варианты ЭЭГ-сна необычными ЭЭГ-паттернами. Но в действительности они характерны для энцефалопатий с фокальной или регионарной представленностью эпи-лептиформной активности. Интересна динамика ЭЭГ во время сна. Так, К.Ю. Мухин (2005, 2013) указывает, что при ЭЭГ-мониторировании сна в его начальной стадии индекс эпилептической активности нарастает и появляется второй очаг активности, билатерально, но с отчетливой асинхронией.

Рис. 14.14. Фрагмент электроэнцефалограммы. Персистирующая лобная (FS) спайк-волновая активность, генерализующаяся во сне до эпилептического статуса

Источник KingMed

Рис. 14.15. Фрагмент полиграммы ночного сна больного М., 15 лет. Паттерн регионарного лобно-височного эпилептического статуса

Итак, ЭЭСС может наблюдаться как при ряде форм детской эпилепсии, так и в качестве самостоятельной формой заболевания, при которой эпилептические приступы отсутствуют и имеют место только когнитивные и поведенческие расстройства (вариант эпилептической энцефалопатии второго, то есть бессудорожного типа). Можно утверждать, что по крайней мере генерализованный ЭЭСС потому и является электрическим, что в связи со сном не может проявляться, так как является вариантом статуса абсансов, то есть спайк-волнового ступора, а ступор во время сна не может проявиться. Косвенно подтверждает это положение то, что препаратами выбора при обоих состояниях являются одни и те же антиэпилептические препараты - вальпроаты и сукцинимиды, а последние, как известно, утвердились в качестве специфических противоабсансных средств.

14.2.9. Эпилептический статус у детей

ЭС у детей - это особая проблема. Нестабильность гомеостаза, повышенная гидрофильность мозговой такни, опережающее развитие возбуждающих глютаматергических систем обусловливают частоту судорожных реакций у детей и, соответственно, частоту и тяжесть СЭС, а именно в развитых странах - 20 на 10 тыс. населения в год, с наибольшей частотой во время первого года жизни (Raspall-Chaure M. et al., 2007). При этом исходы хотя и связаны с этиологией, возрастом, длительностью и лечением, остаются непредсказуемыми. Однако в последние два десятилетия в связи с совершенствованием функциональных методов исследования ЦНС выяснились даже большая частота и значимость у детей БЭС. Наибольшую проблему ЭС представляет у

детей раннего возраста: он часто не распознается в связи со значительными отличиями от классического ЭС, характеризуется тяжелыми последствиями для развивающегося мозга, фармако-резистентностью и невозможностью заместительной патогенетической терапии у детей с врожденными нарушениями метаболизма (Холин А.А., 2013, 2015; Мухин К., 2014). Практически в $^{2}/_{3}$ случаев в детской популяции ЭС возникал у пациентов в возрасте до трех лет, при этом доминировали дети с эпилептической энцефалопатией. В качестве преобладающего типа инфантильного ЭС фигурируют сериальные спазмы и малые моторные приступы, хотя встречаются и другие проявления, в том числе и электроклинические паттерны энцефалопатии с мигрирующими очагами. Более чем в $^{1}/_{4}$ случаев ЭС характеризуется резистентностью к бензодиазепинам. БЭС у детей часто встречается в амбулаторной практике, где он поздно распознается и, видимо, в связи с этим часто приобретает «злокачественный» характер (Fernandez-Torre J.L. et al., 2012). Он также нередко является событием *de novo* (Савицкая О.Н. и др., 1980; Зенков Л.Р., 2007 и др.).

14.2.10. Бессудорожный эпилептический статус у пожилых

БЭС у пожилых - особая проблема. Его первая особенность состоит в том, что у этого контингента популяции, представительство которой неуклонно нарастает, ЭС представляет особо трудную диагностическую проблему, а именно в связи с частой комор-бидностью в виде той или иной степени деменции. Вторая особенность - это тяжелый прогноз. Так, по данным F.J. Bottaro и соавт., собравших 19 пациентов (средний возраст - 83,6 года) с электрографической картиной БЭС в сопоставлении со сходной группой - 34 пациента с измененным психическим статусом, но без признаков ЭС в ЭЭГ, тяжелые исходы зарегистрированы у 50% пациентов vs 5,8%! Неблагоприятными прогностическими признаками являются поликомор-бидность - два и более заболевания и тяжелые изменения когнитивных функций. Здесь следует добавить еще одно важное соображение - наркоз, который приходится применять при резистентном ЭС, является у пожилых людей существенным фактором риска стойких постнаркозных когнитивных расстройств. ЭС у пожилых может быть следствием внезапной отмены бензодиазепинов.

14.2.11. Эпилептический статус *de novo*

Проблему представляет инициальный ЭС, в последние годы чаще называемый ЭС *de novo,*являющийся дебютом эпилептических приступов. Причиной инициального ЭС может выступать эпилепсия, но чаще - текущие органические мозговые заболевания объемного типа, опухоли, травматические внутричерепные гематомы и др. Другие причины - метаболические церебральные и экстрацеребральные процессы: гипогликемия, гипонатриемия, острая и хроническая почечная недостаточность и др. У детей дебют эпилепсии со статуса *de novo* - более частое явление: по материалам регистра Дании, наиболее частая (78%!) (Stroink H. et al., 2007). При этом он может встречаться и в качестве фокального проявления, в частности как акустико-

гностическая афазия (Patil B., Oware A., 2011). Согласно исчерпывающему обзору H. Cross (2012), частой причиной ЭС *de novo* у детей является FIRES-энцефалопатия: фебрильная инфекция с относящимся к ней эпилептическим синдромом. Механизм неизвестен. Прогноз крайне плохой как в отношении приступов, так и в отношении КН, летальность достигает 30%.

В настоящее время в эпоху широкого и, по сути, неконтролируемого распространения лекарств причиной инициального ЭС нередко бывает их передозировка (антидепрессанты, бензодиазепины, фено-тиазины и др.) либо внезапное прекращение хронического приема седативных средств и наркотиков (Авакян Г.Н. и др., 2010; De Lorenzo R.J., 1992; Shovron S., 1994; Shorvon S., Walker M., 2005 и др.).

Список литературы

1. Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Вальдман Е.А., Воронина Т.А. и др. Экспериментальная и клиническая эпилептология // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. Эпилепсия. СПб., 2010. С. 215-243.

2. Зенков Л.Р. Непараксизмальные эпилептические расстройства. М.: Медпрессинформ, 2007.

3. Карлов В.А. Судорожный эпилептический статус М.: Медпресс-информ, 2003.

4. Карлов В.А. Эпилептический статус. М.: Медицина, 1974.

5. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. М., 2010.

6. Карлов В.А. Эпилептическая энцефалопатия. Журнал неврология и психиатрия имени С.С. Корсакова, 2006. Т. 2. С. 4-9.

7. [Карлов В.А.] Karlov V.A. Systemic mechanisms of anti-epileptic protection. Epilepsy and Behavior. 2015. Vol. 49. P. 90-97.

8. [Карлов В.А.] Karlov V.A. Focal Cooling Suppresses Continued Activity of Epileptic Focus in Patients with partial Status Epilepticus // Epilepsia. 2003. Vol. 44. N 12. P. 1605. 9. Карлов В.А., Андреева О.В. Стареющий мозг, цере-броваскулярное заболевание и эпилепсия. Материалы III Российского конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт»: 10 октября 2014 г. Казань // Журн. невр. и псих. им. С.С. Корсакова. 2014. Vol. 114. N 8. P. 131-132.

10. Карлов В.А., Глейзер М.А. Реактивность системы ДОФА-дофамин-норадреналин-адреналин у больных эпилепсией. Журн. невроп. и псих. им. С.С. Корсакова. 1983. Т. 6. С. 810-815.

11. [Карлов В.А., Глейзер М.А.] Karlov V.A., Gleizer M.A. Status of automatic nervous system (ANS) in mesial temporal epilepsy patients. The 29th International Epilepsy Congress. Roma 28th August - 2nd September.

12. Карлов В.А., Макаров В.А., Савин А.А. Диагностика и коррекция нарушений гомеостаза у больных эпилептическими припадками: методические рекомендации. М., 1980.

13. Карлов В.А., Овнатанов В.С. Медиобазальные эпилептические очаги и абсансная активность в ЭЭГ // Журн. невроп. и псих. им. С.С. Корсакова. 1987. Т. 6. С. 805-831.

14. Карлов В.А., Шелихов В.Н. Клиника и патогенез эпилептического статуса // Врачебное дело. 1967. Т. 2. С. 97-100.

15. Лебедева А.В., Хомутов В.В., Гузь Д.В., Каймовский В.В., Магомедов Р.А. Бессудорожный эпилептический статус: клинико-инструментальная диагностика // Журн. невр. и псих. им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 6. С. 83-88.

16. [Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А.] Muk-hin K.Yu., Kohlin A.A., Mironov M.B., Petrukhin A.S., Hol-thausen H. Epileptic encephalopathies and related Syndromes in Children. John Libbey, 2011 Russian/2014 English.

17. Савицкая О.Н., Карлов В.А., Глейзер М.А. и др. Эпилептический статус малого припадка с необычными проявлениями // Журн. невроп. и псих. им. С.С. Корсакова, 1980. Т. 6. С. 841-844.

18. [Холин А.А.] Kholin AA. Malignant migrating partial seizures in infancy (Coppola-Dulac syndrome)-25 Russian cases. The 5th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. Final Programme, 2015. C. 55-56.

19. [Холин А.А.] Kholin AA. Types of status epilepticus in infancy fixed by video-EEG. The 4th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. Final Programme, 2013. P. 135.

20. Adashi N., Kanemoto K., Muramatsu R. et al. Intellectual prognosis of status epilepticus in adult epilepsy patients: analysis with Wechsler Adult Intelligence Scale-revised // Epilepsia. 2005. Vol. 46. P. 1502-1509.

21. Amare A., Zenebe G., Hammack J., Davey G. Status epilepticus: Clinical presentation, cause, outcome, and predictors of death in 119 Ethiopian patients. Epilepsia, 2008. Vol. 49. N 4. P. 600-607.

22. Beniczky S., Aurlien H., Brogger J.C. et al. Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE // Epilepsia, 2013. Vol. 54. P. 1112-1124.

23. Berning S., Boesebeck F., Kellinghaus C. Intravenous levetiracetam as treatment for status epilepticus - experience from two German centers. 8th European Congress on Epileptology. Berlin, 21st-25th September, 2008. Abstracts: T. 222. P. 107.

24. Blume W.T., Lfieders H.O., Mizrachi E. et al. Report of the ILEA Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia, 2001. Vol. 42. P. 1212-1218.

25. Botaro F.J., Martinez O.A., Fernandez Pardal M.M., Bruetman J.E., Reisin R.S. Noncunvalsive status epilepticus in the elderly // Epilepsia. 2007. Vol. 48. P. 966-972.
26. Bourneville M. Status Epilepticus // Gaz. Med. 1874. Vol. 37. P. 38.

27. Carabella R.H., Fortini S., Fleser S., Pasteris M.C., Caramuta L., Potuondo E. Encephalopathy with status epilepticus during sleep. Unusual EEG patterns // Seizure. 2015. Vol. 25. P. 117-125.

28. Celesia G. Advances in Neurology / A. Delgado-Esqueta et al. (eds). New York: Raven Press, 1983. Vol. 34. P. 368-390.

29. Clark L., Prout T. Status epilepticus: clinical and pathological problems // Am. J. Insanity. 1903/1904. Vol. 60. P. 291-306.

30. Classen J., Lokin J.K., Fitsimmons B.F. et al. Predictors of functional disability and mortality after status epilepticus. Neurology, 2002. Vol. 58. P. 139-142.

31. Cock H. The role of mitochondria in status epilepticus. The 1st London Colloquium on Status Epilepticus. Platform presentation. Abstracts, 2007. P. 16-18.
32. Coulter D.A. Chronic alteration in the limbic system after status epilepticus // Epilepsia. 1999. Suppl. 1. P. 23-33. 33. Cross J.H. Fever and fever-related epilepsies // Epilepsia. 2012. Vol. 54. Suppl 4. P. 3-8.

34. De Lorenzo R.J., Towne A.R., Pelloc Y.N. Status epilepticus in adults, children and the elderly // Epilepsia. 1992. Vol. 33. P. 515-525.

35. Druga R., Meres P., Otahal J., Kubova H. Degenerative neuronal changes in the rat thalamus induced by status epilepticus at different developmental stages // Epilepsy Res. 2005. N 63. P. 43-65.

36. Fernandez-Torre J.L., Kaplan P.W., Rebollo M. et al. Ambulatory non-convulsive status epilepticus evolving into a malignant form // Epileptic Disorders. 2012. Vol. 14, N 1. P. 42-50.

37. Fricker D.M. Sudden unexplained death and injury in epilepsy // Epilepsia. 2000. N 41. Suppl. 2. P. 7-12.

38. Fridman A. Blood-brain barrier dysfunction in status epilepticus. The 3rd London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. Final Programme, 2011. P. 31-32.

39. Gaspard N., Foreman B., Alvarez V. New-onset refractory status epilepticus: etiology, clinical features and outcome. The 5th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. Final Programme, 2015. P. 45.

40. Gaspard N., Foreman B., Judd L. et al. Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: A retrospective multicenter study // Epilepsia. 2013. Vol. 54. N 8. P. 1498-1503.

41. Guilliams K., Rosen M., Buttram S. Hypothermia for pediatric refractory status epilepticus // Epilepsia. 2013. Vol. 54 (issue 9). P. 158-159.

42. Hirsch E., Panayitopoulos C. Childhood absence epilepsy and related syndromes // J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. (eds). Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. Fourth edition. France: John Libbey Eurotext, 2005. P. 315-336.

43. Holdkamp M., Othman J., Buchham K., Meierkord H. Predictors and prognosis of rebractory status epilepticus treated in a neurologinal intensiva care unit // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2005. Vol. 76. P. 534-539.

44. Holdkamp M.J. The management of refractory generalised convulsive and complex partial status epilepticus in three European countries: a survey among epileptologists and critical care neurologists // J. Neurol. Psychiatry. 2003. Vol. 74. P. 1095-1099.

45. Hussian N., Appeleton R., Thorburn K. Aetiology, course and outcome of children admitted to paediatric intensive care with convulsive status epilepticus: a retrospective 5-year review // Seizure. 2007. Vol. 16. P. 305-312.

46. Kanter I.C., Huttner H.B., Staykov D. et al. Cyclophosphamide for anti-GAD antibody-positive refractory status epilepticus // Epilepsia. 2007. Vol. 49, N 95. P. 914920.

47. Kortland L.-M., Knake S., Rosenow F., Strzelczyk A. Cost of status epilepticus: system review // Seizures. 2015. Vol. 24. P. 17-20.

48. Kovac S., Domijan A., Walker M.C., Abramov A.Y. Prolonged seizure activity impairs mitochondrial bioenergetics and induces cell death. The 3rd London-Innsbruck Colloquium on Acute Seizures and Status Epilepticus. Final Programme, 2011. P. 92.

49. Lambrecq V., Villega F., Marchal C. et al. Refractory status epilepticus: Electroconvulsive therapy as a possible therapeutic strategy // Seizure - European Journal of Epilepsy. 2012. Vol. 21, N 9. P. 661-664.

50. Lowenstein D.H. The management of refractory status epilepticus: an update. Epilepsia, 2006. Vol. 47 (suppl. 1). P. 35-40.

51. Lowenstein D.H., Bleck T., McDonald R.L. et al. It's time to revise the definition of status epilepticus // Epilepsia. 1999. Vol. 40. P. 120-122.

52. Mayer S.A., Classen J., Lonin J. et al. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome // Arch. Neurol. 2002. Vol. 59. P. 205-210.

53. McDonald R.L., Kapur J. Acute cellular alterations in the hippocampus after status epilepticus // Epilepsia. 1999. Vol. 40 (suppl. 1). P. 9-20.

54. Meldrum B. Status epilepticus: the past and the future. The 1st London Colloquium on Status Epilepticus. Platform presentation Abstracts. 2007. P. 22-23.

55. Meldrum B., Brierley J. Physiology of Status Epilepticus in Primates // Arch. Neurol. 1973. Vol. 28. P. 10-17.

56. Neligan A., Walker M., Shorvon A. A systematic review on the prognosis of convulsive status epilepticus. The 5th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. Final Programme, 2015. P. 64-74.

57. Olney J. W. K. Fute et al. (eds). Exitotoxines. New York, 1984. P. 82-96.

58. Pssata D.M., Tudorache B., Matei M. Cerebral dysfunction revealed by EEG mapping in the schizoform epileptic psychosis // Rom. Neurol. Psychiatry. 1991. Vol. 29. P. 81-98.

59. Patil B., Oware A. De-novo simple partial status epilepticus presenting as Wernicke's aphasia // Seizure - European Journal of Epilepsy. 2012. Vol. 21, N 3. P. 219-222.

60. Penfield W., Jasper H.J. Эпилепсия и функциональная анатомия головного мозга человека. М.: Издательство иностранной литературы, 1958 (англ. издание Boston, 1954).

61. Pitkanen A., Kharatishvili I., Narkilahti S., Lukasiuk K., Nissinen J. Administration of diazepam during status epilepticus reduces development and severity of epilepsy in rat // Epilepsy Res. 2005. Vol. 69. P. 27-41.

62. Rener-Primec Z., Zupancic N. Seizure aggravation after benzodiazepine IV. During the nonconvulsive status epilepticus in three cases with Lennox Gastatut syndromeis it syndrome specific? 8th European Congress on Epileptology Berlin, 21st-25th September 2008. Abstracts: E593. P. 210.
63. Raspall-Chaure M., Chin R.F., Neville B.G. et al. The

epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review // Epilepsia. 2007. Vol. 48, N 9. P. 1652-1663.

64. Rosati E., Muscas G., Di Bonaventura C., Giallonardo A. Oral levetiracetam for the treatment of refractory status epilepticus. 27th International Epilepsy Congress. Abstract book, 8th-12th July, 2007. Vol. 278. P. 81.

65. Rosenow F., Hamer H., Knake S. The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. The 1st London Colloquium on Status Epilepticus. Platform presentation Abstracts, 2007. P. 59-60.

66. Rossetti A.O. What is the value of hypothermia in acute neurological diseases and SE. The 3rd London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. Final Programme, 2011. P. 62-64.

67. Rossetti A.O., Hurwitz S., Logroscino G. et al. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation // J. Neurol. Neurosurg. Psych., 2006. Vol. 77. P. 611-615.

68. Silbergleit R., Lowerstein D., Durkalski V., Conwit R., on behalf of the NETT Investigators. Lessons from the RAMPART study - and which is the best rout of administration of benzodiazepines in status epilpticus. The 4th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. Final Programme, 2013. P. 87-90.

69. Scholz W., Hager H. Epilepsie // O. Lebarsch, F. Henke, K. Rossle (Eds). Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin - Gottingen. Bd. 13. 1956. Vol. 4. P. 99-143.

70. Shorvon S. Status epilepticus: Clinical Features in Children and Adults and Treatment. UK: Cambridge University Press, 1994.

71. Shorvon S. Super-refractory status epilepticus: an approach to therapy in this difficult clinical situation.The 3rd London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. Final Programme, 2011. P. 52-55.

72. Shorvon S. The evolution of therapy status epilepticus. The 4th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. Final Programme, 2013. P. 80-83.

73. Shorvon S. What is nonconvulsive status epilepticus, and what are its subtypes? The 1st London Colloquium on Status Epilepticus. Platform presentation Abstracts, 2007. P. 24-26.

74. Shorvon S., Andermann F., Guerrini R. (ed.). The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and Children. Cambridge: Cambridge University Press, 2011.

75. Shorvon A., Trinka E. The London-Innsbruck Status Epilepticus Colloquia 2007-2011, and the main advances in the topic of status epilepticus over this period. The 4th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. Final Programme, 2013. P. 33-36.

76. Shorvon S., Walker M. Status epilepticus in idiopatic generalized epilepsy // Epilepsia. 2005. Vol. 46 (suppl. 9). P. 73-79.

77. Sloviter R.S. Status epilepticus-induced neuronal injury and network reorganization // Epilepsia. 1999. Vol. 40 (suppl. 1). P. 34-39.

78. Sloviter R.S., Zappone C., Bumanglag A. et al. On the relevance of prolonged convulsive status epilepticus in animals to the etiology and neurobiology of human temporal lobe epilepsy. The 1st London Colloquium on Status Epilepticus. Thursday 12-Saturday 14 April. 2007. Platform presentation Abstracts, 2007. P. 3-5.

79. Smith M. Anastetic agents and status epilepticus. The 3rd London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. Final Programme, 2011. P. 45-48.

80. Spielmeyer W. Die Pathogenese des epileptischen Kramfanfalle, hystopatologischer Teil // Dtsch. Z. Nervenheilk. 1926. Vol. 94. P. 54-67.

81. Stroink H., Geerts A.T., Van Donselaar B. et al. Status epilepticus in children with epilepsy: Dutch study of epilepsy in childhood // Epilepsia. 2007. Vol. 48. P. 17081715.
82. Sutter R.W., Kaplan P. Electroencephalographic criteria for nonconvulsive status epilepticus: Synopsis and comprehensive survey / Epilepsia. 2012. Vol. 53(suppl. 3). P. 1-51.

83. Tao J.X., Yung I., Lee A., Rose S., Jacobsen J., Ebersole J.S. Tonic phase of a generalized convulsive seizure is an independent predictor of postictal generalized EEG suppression // Epilepsia. 2013. Vol. 54. N 5. P. 858-865.

84. Tassinary C., Dravet C., Roger J. et al. Tonic status epilepticus precipitaded by intravenous benzodiazepine in five patients with Lennox-Gastaut syndrome // Epilepsia. Vol. 1972. N 13. P. 421-425.

85. Вшит P., Beaumanoir A., Genton P, Dolisi C., Catel M. «De novo» absence status of late oncet: report of 11 cases // Neurology. 1992. Vol. 42. P. 104-110.

86. Trinka E. et al. Efficasy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: A systemic // review CNS drugs. 2014. Vol. 28. N 7. P. 623-630.

87. Trinka E. What is the relative value of the standard anticonvulsants: phenytoin and fosphenytoin, phenobarbital, valproate, and levetiracetam? The Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus. Congress Innsbruck April 2-4, 2009. P. 48-53.

88. Trinka E., Hofler J., Zerbs A., Brigo F. Efficacy and Safety of Intravenous Valproate for Status Epilepticus: A Systematic Review // CNS Drugs. 2014. Vol. 28. P. 623-639.

89. Trinka E. et al. Causes of status epilepticus // Epilepsia. 2012. Vol. 53 (Suppl. 4). P. 127-138.

90. Vincent A. Potentially pathogenic autoantibodies associated with epilepsy and encephalitis in children and adults. The 3rd London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. Final Programme, 2011. P. 27-29.

91. Walker M. Animal model of status epilepticus: perspectives on predictability and translation. The 5th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. Final Programme, 2015. P. 4.
92. Walker M. Basic physiology of limbic SE. The Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus. Congress Innsbruck April 2-4, 2009. P. 27-28.

93. Walker M. The potential of brain stimulation in status epilepticus. The 3rd London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. Final Programme, 2011. P. 59-61.

94. Wijdicks E.F.M. The multifaced care of status epilepticus. The 4th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. Final Programme, 2013. P. 77-80.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Bialer M. The potential of valproic acid derivatives valnoctamide and SPD in treatment of benzodiazepine resistant status epilepticus (stage of established status epilepticus). 12th European Congress on Epileptology. 12th Congress programme. Prague, 2016. P. 57.

2. Rogawski M. Allopregnanolone (SAGE S47) potential in the treatment of refractory and super refectory status epilepticus. 12th European Congress on Epileptology. Congress Programme. Prague, 2016. P. 57.

ССЫЛКИ

1. Definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus // Epilepsia, 2015. Vol. 56 (10). P. 1515-1523.

2. Trinka E., Hofler J., Zerbs A. Causes of status epilepticus // Epilepsia. 2012. Vol. 53 (Suppl. 4). P. 127-138.

Глава 15. Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы

Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко, М.Н. Захарова

15.1. РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Рассеянный склероз (РС) - хроническое прогрессирующее аутоиммунно-воспалительное и нейродегенеративное заболевание, характеризующееся образованием множественных очагов поражения преимущественно в белом веществе ЦНС и прогрессированием очаговой и диффузной атрофии мозга.

Синонимы: множественный склероз, диссеменированный склероз, пятнистый островковый склероз, бляшечный склероз.

Код по МКБ-10: G35. Рассеянный склероз.

15.1.1. Эпидемиология

В большинстве случаев РС дебютирует в возрасте от 20 до 50 лет, но может возникать как у детей, так и у лиц более старшего возраста. Заболевание традиционно чаще регистрируют в странах с малым количеством солнечных дней и холодным климатом, но в последнее время все больше случаев регистрируется в южных странах, например в странах Южной Европы и Ближнего Востока, арабских странах. Принято выделять 3 зоны, различающиеся по распространенности РС. Самая высокая распространенность (более 50 случаев на 100 тыс. населения) регистрируется в северной и центральной части Европы, в северных районах США, на юге Канады и в Австралии, в Новой Зеландии; средняя (10-50 случаев на 100 тыс. населения) - в южной Европе, на юге США и севере Австралии; низкая (менее 10 случаев на 100 тыс. населения) - в Южной Америке, Азии, Африке и Океании. В последние годы это разграничение по зонам становится не столько четким. Все чаще сообщают о резком повышение распространенности или заболеваемости РС на определенной небольшой территории или в определенной этнической группе в зонах низкой распространенности РС. Распространенность РС в мировых масштабах возрастает, что связано со многими факторами, в том числе с повышением точности диагностики, увеличением среднего возраста популяций больных из-за улучшения лечения и числа новых случаев (заболеваемости), особенно среди женщин. Исследования частоты РС у детей также отмечают увеличение показателей с 5-7 до 10-15% доли больных, когда первые симптомы РС появляются в возрасте до 16 лет. В то же время необходимо учитывать, что используемые с 2001 г. критерии диагностики РС Макдональда, основанные на раннем проведении МРТ в динамике (особенно модификациии 2005 и 2010 гг.), намного более чувствительны, чем ранее применявшиеся клинические критерии Шумахера, МакАльпина или Позера.

Показатель распространенности РС в разных странах варьирует. Если оценивать по регионам, самая высокая средняя распространенность РС наблюдается в Северной Америке и в Европе (140 и 108 на 100 тыс. соответственно). Наибольшая распространенность РС зарегистрирована на Оркнейских и Шетландских островах (Великобритания) - до 300 случаев на 100 тыс. населения. Коэффициент распространенности существенно колеблется как в пределах регионов, так и в пределах стран. Максимум показателя распространенности приходится на возраст 50 лет. В мировом масштабе средняя распространенность РС составляет 33 случая на 100 тыс. населения. В России РС распространен в средней полосе, чаще - в западных и центральных областях, несколько реже - в Сибири и на Дальнем Востоке. В среднем в России показатель распространенность варьирует от 30 до 70 случаев на 100 тыс. населения. Результаты глобального анализа, проведенного в 2013 г. Всемирным обществом больных РС, показали, что РС болеют около 2,3 млн человек во всем мире. Заболеваемость РС, пик которой приходится на 30-летний возраст, одинаково растет как в северном, так и в южном полушарии, особенно среди женщин. По общим оценкам, средняя заболеваемость РС составляет около 2,5 случаев на 100 тыс. населения в год, но в некоторых странах она может превышать 10 случаев на 100 тыс. населения в год. Пик заболеваемости среди женщин наблюдают в среднем на 5 лет раньше, чем у мужчин. Ремиттирующий РС обычно начинается в 25-29 лет и трансформируется во вторично-прогрессирующий РС в районе 40-45 лет. Первично-прогрессирующий РС, как правило, начинается позже, в возрасте 35-45 лет. РС, как и большинство других аутоиммунных заболеваний, чаще наблюдают у женщин; соотношение мужчины : женщины в среднем составляет 1:2, у подростков в возрасте 12-16 лет это соотношение может достигать 1:5, а при первично-прогрессирующем РС до 1:1. РС - одна из основных причин инвалидизации лиц молодого возраста. Ранее средняя продолжительность жизни больных РС была заметно ниже, чем в общей популяции (в США, например, 58 и 71 год соответственно), но сейчас в связи с широким внедрением новых методов патогенетического лечения эти показатели выравниваются, и больные с РС доживают до преклонного возраста. РС остается одной из основных причин нетрудоспособности, связанных с неврологическим заболеванием, у людей молодого и среднего возраста.

15.1.2. Этиология

РС относится к мультифакториальным болезням, его развитие обусловлено взаимодействием факторов внешней среды (вирусов и/или других микроорганизмов, экологических и географических факторов) и наследственной предрасположенности, реализуемой полигенной системой, определяющей особенности иммунного ответа и метаболизма.

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, показали, что особенности окружающей среды оказывают влияние на возникновение заболевания.

Изучение миграционных процессов выявило, что лица, переехавшие из зоны высокого в зону низкого риска до 15-летнего возраста, болеют РС значительно реже, чем это имеет место на их родине. Напротив, для лиц, мигрировавших старше 15 лет, риск заболевания такой же, как и в местности их предыдущего проживания.

К **внешним факторам риска** относятся: 1) ультрафиолетовое облучение (УФО) и количество солнечных дней в году, а также связанный с этим, как и с особенностями питания, уровень витамина D; 2) инфицирование вирусами, в первую очередь вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) и ретровирусами; 3) курение; 4) смена с растительного на мясное питание, ожирение и повышенное потребление соли; 5) изменения микробиома кишечника; 6) токсическое влияние загрязнения окружающей среды, в частности контакт с продуктами нефтепереработки.

Традиционная разница в распространенности по широте для РС отчасти может быть объяснена воздействием солнечного УФО-излучения, поскольку существует определенная связь между низким уровнем УФО-излучения и развитием РС. Это может также объяснить и роль сезона рождения, когда рожденные весной (в апреле) в странах Северного полушария обладали значительно большим риском развития РС, чем рожденные в зимние месяцы. Это может быть связано с воздействием УФО-излучения на организм матери. Существует определенная связь между низким уровнем витамина D и РС. УФ-излучение является главным источником витамина D, однако в популяциях, получающих УФ в недостаточном количестве, но употребляющих в пищу много жирной рыбы, богатой витамином D, распространенность РС ниже, чем могло бы быть при данной широте. Исследования показали, что риск РС ниже в группах, регулярно принимающих витамин D, и высокий уровень концентрации витамина D связан с более низкой частотой обострений и меньшей активности РС по данным МРТ. Смена с растительной и рыбной диеты, богатой витамином D, на мясное питание, может иметь определенный вклад в повышение заболеваемости РС.
Подтверждением роли вирусов в эпидемиологии РС являются описанные случаи эпидемического повышении распространенности болезни, дебюта или обострения в связи с перенесенной инфекцией, создание различных и индуцированных моделей экспериментального аллергического энцефаломиелита, идентификация вирусов и противовирусных антител у больных. Пока не выявлен какой-то один вирус как первопричина РС, наибольшее внимание сейчас привлекают ВЭБ и ретровирусы. При этом любая вирусная инфекция рассматривается в качестве триггерного фактора обострения или активации заболевания. Показано, что антигены ВЭБ имеют последовательности, гомологичные ряду последовательности белков миелина, например в основном белке миелина (ОБМ) - наиболее энцефалитогенном у животных и иммуногенном у человека антигеном миелина (вариант молекулярной мимикрии). ВЭБ представляет собой условно-патогенный вирус с двухцепочечной ДНК, который передается со слюной. Инфицирование ВЭБ обычно протекает бессимптомно.

Вызванное ВЭБ острое заболевание - инфекционный мононуклеоз - чаще наблюдается у детей и в подростковом возрасте. Лица с РС редко оказываются серонегативными в отношении ВЭБ (показана обязательная сероконверсия на серопозитивный статус за 3-7 лет до начала РС), причем прослеживается четкая взаимосвязь между предшествующим анамнезом в отношении инфекционного мононуклеоза и РС, выраженная в виде двукратного увеличения риска РС в этой группе пациентов. Существует также связь между титрами антител к ВЭБ и риском развития РС. Клоны сенсибилизированных к ВЭБ клеток выявлены и в крови, и в ликворе, и в ткани мозга больных РС. Природа связи РС с ВЭБ еще не установлена, эта инфекция может запускать или потенцировать аутоиммунные процессы.

С 1989 г. известны так называемые РС-ассоции-рованные ретровирусы (MSRV - multiple sclerosis retroviruses). Этот вирус представлет собой химерную форму двух типов вирусов и относится к семейству HERV-W (human endogenous retroviruses W-типа). Позже в ткани мозга больных РС были выделены ретровирусы типа HERV H/F. Пациенты, в сыворотках и образцах ткани мозга которых выявлены эндогенные ретровирусы, были выявлены в разных странах, их число колеблется от 50 до 100% всех пациентов РС в данной популяции. Показано, что экспрессия MSRV тесно связана с иммунорегу-ляцией, в первую очередь с антиген-представлением, функцией Toll-подобных рецепторов, продукцией провоспалительных цитокинов и активностью Т-клеток.
Убедительно доказано, что курение связано и с риском развития РС, и с более тяжелым клиническим течением заболевания. Риск РС намного выше у тех, кто когда-либо курил, по сравнению с теми, кто не курил никогда, при этом риск напрямую связан с длительностью и интенсивностью курения. Риск неблагоприятного течения РС выше у курящих мужчин (3:1), чем у курящих женщин (2:1). Определенный вклад в увеличение заболеваемости РС имеют культурные изменения, приводящие к увеличению числа курящих женщин.

Все большее внимание в последнее время привлекают изменения в микробиоме кишечника, что может существенно влиять на иммунорегуляцию. Микрофлора кишечника играет огромную роль в поддержании как реактивности, так и толерантности к ряду антигенов. Всеобщее распространение и бесконтрольный прием таблетированных антибиотиков также может внести определенный вклад в повышение риска развития РС.

В ряде исследований показана связь между риском развития РС и ожирением, повышенным потреблением соли, загрязнением окружающей среды, контактом с продуктами переработки нефти и нефтепродуктов. С ухудшением экологической ситуации связывали значительное повышение заболеваемости РС на острове Сардиния (Италия), в Западной Норвегии, Богемии (Чехия), регионах Саскичевань

(Канада) и Ки-Уэст (Флорида, США), где рост частоты PC следовал за ухудшением экологических характеристик.

Наличие семейных случаев (от 3 до 10% всех случаев PC в разных популяциях) подтверждает роль наследственности в этиологии PC. Отмечено, что предрасположенность к PC в семье чаще передается по женской линии (мать-дочь, две сестры, тетя-племянница и т.д.), хотя бывают варианты передачи по мужской линии (например, отец и сын, два брата). Установлено, что на риск развития PC оказывает влияние принадлежность к определенной расе и этнической группе. Так, в США растраненность заболевания среди чернокожего населения ниже, чем среди белого, но выше, чем у коренного населения Африки, причем риск развития PC снижается в южных областях страны для всех расовых групп по сравнению с северными. Обсуждают возможную роль сочетанного влияния генетических и климатических, токсических, социальных и культурных факторов.
Результаты эпидемиологических исследований, указывающие на различную частоту PC в разных этнических группах, подтверждают наличие **генетической предрасположенности** к этому заболеванию. Установлено, что PC чаще развивается у членов семьи больного, а не в популяции в целом. На семейный PC приходится 2-10% всех случаев в зависимости от популяции (в России - не более 3%), причем наибольший риск заболевания имеют родственники первой линии родства, прежде всего братья, сестры. Конкордантность между однояйцевыми (монозиготными, идентичными) близнецами-женщинами достигает 40%, тогда как у двуяйцевых (дизиготных, неидентичных) близнецов - примерно 4%, а у братьев и сестер (сибсов, не близнецов) относительный риск в 15-20 раз превышает риск в местной популяции. Считается, что выровненный по возрасту риск PC наиболее высок для дочерей больных PC. Частота повторных случаев PC в семье не превышает 10%, что является сильным аргументом в пользу мультиген-ного характера наследования предрасположенности. Убедительно доказано, что передача заболевания в семье происходит не по менделевскому типу наследования. Величина относительного риска заболевания для родственников больных PC в 20-50 раз выше, чем в популяции в среднем, причем наблюдается систематическое уменьшение относительного риска в зависимости от генетической дистанции по отношению к пациенту. Такой тип наследования характерен для полигенных заболеваний, которые возникают в результате совместного вклада множества независимо действующих или взаимодействующих полиморфных генов.

Существует сильная ассоциация между восприимчивостью к PC и специфическим аллелям HLA, кодирующим антигены главного комплекса гистосов-местимости II класса. Эти антигены экспрессирова-ны на антигенпредставляющих клетках (в том числе дендритных клетках, макрофагах и B-лимфоцитах). В настоящее время считается, что риск развития PC для популяций стран Европы и Северной Америки ассоциируется

с определенными антигенами HLA: A3 и B7, DR2-гаплотип*(HLA-DRB1*1501),* включающий DQ6, и в меньшей степени с DR4-гаплотипом. Возможно, что эффект от одного гена модифицируется под воздействием других генов (эпистатическое взаимодействие или эпистаз). Носительство одного этого варианта аллеля (гетерозиготность) повышает риск возникновения РС в 3 раза, а двух таких аллелей (гомозиготность) - в 6 раз по сравнению с неносителями. Более того, эпигенетические модуляции главного комплекса гистосовместимости, вызванные воздействием внешних факторов, таких как витамин D, курение и инфицирование ВЭБ, могут влиять на эффект вариантов аллеля в этом локусе.

В последние годы проведен ***полногеномный поиск ассоциаций*** (genome-wide association screening - GWAS), который опирается на огромные возможности современных методов высокопроизводительного анализа ДНК, таких как ДНК-микрочипы (DNA microarrays), которые анализируют более миллиона полиморфных участков с однонуклеотидными заменами (single nucleotide polymorphisms, или SNP). Были

опубликованы результаты анализа генетической предрасположенности к РС в разных популяциях, полученные Международным генетическим консорциумом по РС методом GWAS с использованием более 500 тыс. SNP. Большая часть аллелей риска, связанных с РС, имеют отношение к функции иммунной и антиоксидантной систем. Ассоциация с классическим фактором риска РС - геном HLA*DRB12(15)* на хромосоме 6p21.3 достигла высокого уровня значимости (ρ $<1?10^{-81}$). Полученные данные свидетельствуют также об ассоциации РС с генами *IL-7RA* (*p*=$2,94?10^{-7}$) и *IL-2RA (CD25)*(*p*=$2,96?10^{-8}$), кодирующими α-субъединицы рецепторных комплексов ИЛ-7 и ИЛ-2 соответственно. В настоящее время изучаются не только отдельные локусы предрасположенности к РС, число которых уже превышает 200, а комбинации двух, трех и четырех маркеров, существенно повышающих риск РС по принципу эпистатического взаимодействия. Анализ сочетаний генов обеспечивает большую статистическую мощность при выявлении генов предрасположенности к РС. Эффект сочетания определяется или аддитивностью вклада отдельных генов, или ген-генными взаимодействиями (эпи-стазис), а потому его анализ представляется весьма перспективным для прогноза развития заболевания. Также интенсивно изучаются сочетания внешних факторов с генетическими маркерами: так, при сочетании повышенного титра антител к определенным антигенам ВЭБ и гаплотипа HLA *DRB12(15)* риск развития РС повышается более чем в 20 раз.

На современном этапе генетические исследования направлены на изучение функциональной генетики, в частности связи РС и его клинических вариантов с генами различных цитокинов, ростовых факторов и молекул адгезии, а также фармакогенетики.

15.1.3. Патогенез

Ведущую роль в патогенезе РС играют иммунопатологические реакции и развивающиеся параллельно (как вследствие, так и независимо) нейродегенеративные изменения в ткани мозга. Установлено, что развитие РС, как и других аутоиммунных заболеваний, обусловлено нарушением супрессорных механизмов, которые контролируют толерантность Т- и В-лимфоцитов к аутоантигенам. РС традиционно считается Т-клеточным воспалительным демилиенизи-рующим заболеванием, инициированным извне ЦНС вследствие потери ее толерантности к одному или нескольким антигенам ЦНС. Эта гипотеза сейчас считается излишне упрощенной, нейропатологические исследования, а также исследования биомаркеров и методов лечения подтвердили роль В-лимфоцитов, регуляторных Т-лимфоцитов и факторов в ткани ЦНС как критических патофизиологических детерминант.

Одним из первых событий в патогенезе этого заболевания является активация анергичных аутореактив-ных по отношению к антигену миелина CD4+ Т-клеток на периферии (вне ЦНС). В этом процессе происходит взаимодействие рецептора Т-клетки и антигена, связанного с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости на антигенпрезентирующих клетках, в качестве которых выступают дендритные клетки, марофаги и другие антигенпрезентирующие клетки. В результате Т-клетки пролифелируют и дифференцируются преимущественно в Т-хелперы типа 1, которые продуцируют провоспалительные цито-кины, что способствует активации других иммуно-компетентных клеток. В первичной активации $CD4^+$ Т-клеток определенную роль могут играть и такие факторы, как избыточная экспрессия провоспали-тельных цитокинов (ФНО-α, интерферон-γ) и белков теплового шока, которая может быть обусловлена вероятной персистенцией инфекционного агента. Кроме того, при активации аутоспецифических клонов лимфоцитов, в частности вследствие воздействия провоспалительных цитокинов, наблюдается характерный для РС и других аутоиммунных заболеваний феномен распространения эпитопа. Суть явления состоит в том, что при ответе на одну из антигенных детерминант появляются клоны клеток, специфичные к другим детерминантам и даже к другим антигенам, что расширяет спектр аутоиммунных реакций.

На следующем этапе Т-хелперы мигрируют через ГЭБ. В ЦНС происходит реактивация Т-клеток антигенпрезентирующими клетками (макрофаги и микроглия, в меньшей степени эндотелий сосудов мозга). Продукция провоспалительных цитокинов возрастает, и развивается воспалительная реакция. Проницаемость ГЭБ усиливается. Нарушается В-клеточная толерантность с нарастанием титров аутоантител к различным структурам миелина и олигодендроглии. Усиливается продукция провоспа-лительных цитокинов, активных форм кислорода, эйкозаноидов активированными Т-клетками, макрофагами и микроглией, а также активность системы комплемента. В результате этих событий развивается демиелинизация с повреждением нервного волокна уже на

ранних стадиях патологического процесса с гибелью олигодендроглиоцитов и формированием бляшек. Ключевая роль в механизмах подавления аутоантигенспецифической пролиферации и эффек-торных реакций аутореактивных лимфоцитов, по мнению современных авторов, принадлежит регуля-торным Т-клеткам (Трег). Характерными маркерами Трег, которые позволяют идентифицировать эту субпопуляцию лимфоцитов, являются постоянная экспрессия на мембране клетки α-цепи рецептора ИЛ-2 ($IL\text{-}2R_2$) CO^{25+} и экспрессия продукта гена Foxp3, который кодирует дифференцировку и функциональное активность этих клеток. Полностью фенотип регуляторных Т-лимфоцитов обозначается как $CD^{4+}CD^{25+}Foxp^{3+}$. Количество Трег и их функциональная активность снижены во время обострения РС, но в последующем, в среднем через месяц, т.е. в стадии формирования ремиссии, их число увеличивается, приближаясь к показателям нормы. Установлена значимость между количеством Трег и длительностью течения болезни, число этих клеток снижалось у пациентов долго болеющих, что обусловлено истощением их пула продолжительно существующим иммунопатологическим процессом. В последние годы получены данные о значении недавно описанной независимой линии (аутоанти-ген-специфичных) Т-клеток, продуцирующей воспалительные цитокины ИЛ-17 (Th17). ИЛ-17 представляют собой семейство из 6 цитокинов: от ИЛ-17А (ИЛ-17) до ИЛ-Ш\ Показан реципрокный характер развития и функциональная дихотомия между генерацией патогенных Th17 Т-клеток, индуцирующих аутоиммунные реакции, и регуляторными (Foxp3+) Т-клетками, угнетающими аутоиммунное повреждение. Подобная взаимосвязь между этими подтипами CD4 Т-клеток зависит от исходного иммунного статуса, цитокинового микроокружения. По мнению ряда авторов, взаимоотношение количества Th17- и регуляторных клеток может определять, перейдет ли воспаление в ЦНС в хроническую стадию. ИЛ-17 индуцирует продукцию других цитокинов (например, ФНОα) и хемокинов различными типами клеток, координирует рекрутмент миелоидных клеток, таких как моноциты и нейтрофилы, в место воспаления, усиливает созревание дендритных клеток, что подчеркивает критическую роль ИЛ-17 в воспалительном ответе. При РС показано, что количество Th17-клеток в периферической крови в 7 раз выше при активном РС по сравнению с неактивным течением или группой контроля (здоровые лица). При этом взаимосвязь повышения уровня Th17-клеток с активацией болезни подтверждена динамическим исследованием. Показана специфичность Th17-клеток к ОБМ. Во время фазы уменьшения клинической и МРТ-активности возрастает системная продукция противовоспалительных цитокинов, таких как трансформирующий ростовой фактор-β и ИЛ-10.

До настоящего времени механизмы нарушения иммунной толерантности к аутоантигенам при РС не выявлены. Нарушения элиминации аутореактивных лимфоцитов могут быть обусловлены ингибирова-нием апоптоза этих клеток, что приводит к развитию постоянно текущего иммунопатологического процесса. По

данным экспериментальных исследований, механизмы нарушения апоптоза лимфоцитов при РС разнообразны. К ним относятся: 1) нарушение функциональной активности Fas (CD95) рецепторов или их ингибирование растворимым Fas-протеином; 2) повышенная экспрессия Bcl-2 протеина; 3) повышенная экспрессия специфических протеинов, инги-бирующих апоптоз (inhibitor apoptosis protein, IAP).

Повреждающее действие активированных макрофагов и микроглии связано с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, глутамата, различных протеаз и липаз. Одним из основных патохимических механизмов демиели-низации является активация процессов перекисного окисления липидов. Повреждающее действие пере-кисного окисления липидов связано с изменением физико-химических свойств липидного бислоя миелина, что значительно изменяет его проницаемость для различных протеолитических ферментов и липаз из окружающих макрофагов и микроглии. Изменения текучести и асимметрии бислоя отражаются на кон-формационной активности белков миелина, изменение его асимметрии делает более доступными белки миелина для различных протеаз. Повреждающее действие вторичных продуктов перекисного окисления липидов связано с олигомеризацией интегральных белков миелина, при этом образование внутри- и межмолекулярных сшивок приводит к существенной модификации функциональных свойств белков, снижению их катионного заряда, нарушению липидно-белковых и межбелковых взаимодействий. По мнению ряда исследователей, развитие окислительного стресса и эксайтотоксичности наблюдаются именно в тех случаях РС, при которых более выражен дегенеративный компонент, а не воспалительный.

Прерывание аксона вызывает быструю дегенерацию его дистальной части, тогда как проксимальный конец, связанный с телом аксона, сохраняется. Молекулы и органеллы, синтезирующиеся в теле нейрона, скапливаются в проксимальной части аксона с образованием аксональных сфероидов. Маркером нарушения быстрого аксонального транспорта является белок APP (amyloid precursor protein), накопление которого наблюдается в острых и активных хронических бляшках и коррелирует с выраженностью воспаления.

До настоящего времени вопросы иммуноопосре-дованной дегенерации не решены. Рассматриваются несколько механизмов, включающих: прямое цито-токсическое действие антиген-специфичных $CD8^{+}$T-клеток; повреждения, обусловленные сенсибилизированными Th1 и Th17 $CD4^{+}$T-клетками; антитело-опосредованное аксональное повреждение; макрофаг- и микроглия-индуцированные повреждения. Клеточно-опосредованная цитотоксичность играет основную роль в разрушении миелина и повреждении аксонов. Антитела, направленные против молекул, экспрессирующихся на аксонах и нейронах, являются потенциальными кандидатами в развитии нейро-дегенерации. Действие активированных макрофагов и микроглии в механизмах иммуноопосредованной дегенерации обусловлено такими токсическими

соединениями, как цитокины (ФНОа и другие), глута-мат, протеазы и свободнорадикальные соединения. Ключевым фактором при этом является активация iNOS (индуцибельная синтаза оксида азота) и продукция оксида азота NO' и пероксинитрита ONOO'. Повреждающее действие NO' и ONOO' обусловлено ингибированием K^+- и Ca^{2+}-каналов и, соответственно, нарушением проведения импульса, которое может быть как обратимым, так и необратимым, а также нарушением Na^+K^+-баланса, ингибированием мито-хондриального окислительного фосфорилирования и дефицитом АТФ в аксонах.

При обсуждении механизмов развития ремиссии придают значение как снижению активности воспаления и уменьшению локального отека, так и ремие-линизации, обусловленной местными репаративными процессами, развивающимися в условиях угнетения иммунопатологических реакций и снижения проницаемости гематоэнцефалического барьера, с одной стороны, и возрастания продукции противовоспалительных цитокинов и нейротрофических факторов - с другой. В исследованиях *in vitro* была продемонстрирована способность аутореактивных $CD4^+$T-клеток и В-клеток продуцировать нейротрофические факторы. В настоящее время и в бляшках РС идентифицированы $CD4^+$T-клетки, экспрессирующие нейротрофи-ческий фактор мозгового происхождения (BDNF). Иными словами, параллельно с нейродегенератив-ным процессом идет процесс восстановления нервной ткани и ремиелинизации, активность которого обусловливает выраженность необратимых нарушений функций нервной системы. При этом митохондриаль-ная дисфункция и энергетический дефицит являются ключевыми факторами прогрессирующего течения РС в результате диффузного поражения серого и белого вещества, аксональной дегенерации. Обсуждается роль патологии митохондрий и нарушения синапти-ческой передачи в патогенезе стойких неврологических нарушений при РС.

15.1.4. Патологическая анатомия

Патологическая картина РС характеризуется множественными очаговыми повреждениями различных отделов ЦНС, в основе которых лежат процессы деми-елинизации в сочетании с гибелью олигодендрогли-оцитов и вовлечением в процесс осевых цилиндров нервных волокон. Сочетание демиелинизации с реактивными изменениями других глиальных элементов (пролиферацией астроцитов и микроглии) приводит к образованию своеобразных очагов, которые называют бляшками РС. Несмотря на то что макроскопически заболевание может быть ограничено белым веществом, тщательная нейрогистологическая оценка позволяет выявить очаги в коре и, реже, в подкорковых структурах серого вещества головного мозга. Очень редко встречаются пациенты с крупными очагами демиелинизации в полушариях (опухолеподоб-ными), которые ошибочно принимают за первичные опухоли головного мозга, пока в тканях мозга, взятых при биопсии, не выявляются изменения, типичные для РС. РС характеризуется появлением бляшек преимущественно в белом

веществе, но тонкие методы исследования позволили выявить мелкие очаги и в коре больших полушарий (корковые очаги).

Очаги при РС представляют собой участки разрушения миелина, периваскулярного воспаления и относительно сохранных аксонов, хотя последние исследования показали, что при РС имеет повреждение аксонов уже на ранних стадиях бляшкообразова-ния и даже в кажущемся нормальном веществе мозга, на самых ранних стадиях РС, возможно даже доклинических. При этом на ранних этапах заболевания наблюдается так называемое аксональное расщепление, на поздних - дегенерация. Острое повреждение аксонов в активных очагах РС приводит к постепенному уменьшению их плотности (до 50-70% в хронических бляшках). Отличительным признаком острого очага РС является внезапное появление большого числа активированных клеток микроглии и макрофагов, превосходящих число лимфоцитов как минимум в 10-20 раз, в сочетании с началом распада миелина и очаговыми нарушениями проницаемости ГЭБ. Активные очаги, которые преобладают на ранних стадиях ремиттирующего РС, определяются гистологически по наличию частично демилиенизированных аксонов в тканях, инфильтрированных макрофагами. Постепенное развитие аксональной дегенерации и снижение компенсаторных возможностей мозга создает предпосылки для перехода ремиттирующего течения во вторично-прогредиентное. Многие очаги РС связаны с сосудами головного мозга, некоторые содержат маленькую центральную вену. Однако часто встречается сателлитное распространение крупного очага, вообще не связанное с сосудами; многочисленные воспалительные перивенозные очаги, характерные для острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ), и в модели РС - экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита на животных, как правило, отсутствуют при РС. Четко очерченные хронические бляшки в белом веществе доминируют у большинства пациентов с длительным РС. У части хронических очагов на границе бляшки может быть кайма из истонченных миелиновых оболочек, свидетельствующая о ремиелинизации. И наоборот, на краю медленно увеличивающихся хронических бляшек может идти активный распад миелина.

Несмотря на то что в очагах РС мишенью является миелин, фокальная и диффузная потеря аксонов присутствует в белом веществе больных с ремитти-рующей и прогрессирующей формами заболевания. Диффузное повреждение аксонов в белом веществе головного мозга становится наиболее выраженным при длительно текущем заболевании и сопровождается диффузной активацией микроглии с рассеянными периваскулярными скоплениями Т-лимфоцитов. Этот так называемый нейродегенеративный компонент РС тесно связан с развитием необратимых нарушений функций и инвалидностью и определяется на МРТ как атрофия всего головного мозга. Нейродегенеративные изменения выявляются не только в области очагов, но в кажущемся нормальном белом и сером веществе мозга, обусловливая

диффузные изменения, приводящие к прогрессирующей атрофии мозга. При прогрессирующих формах РС выраженность очаговой и диффузной нейродегенерации выражена существенно больше, чем при ремиттирующих формах. Реже в очаговый процесс вовлекается ПНС.

В последнее время большое внимание уделяют В-лимфоцитарным фолликулам, которые формируются в мягкой мозговой оболочке и оболочках желудочков мозга и топически близки к расположению очагов демиелинизации в белом и сером веществе мозга.
Фокальные очаги в сером веществе являются менее воспалительными, чем их «собратья» в белом веществе, и, скорее отражают снижение плотности миелина в сером веществе, чем фундаментальное различие в патогенезе очага. Корковые очаги тем не менее часто топографически связаны с менингеальными лимфо-идными скоплениями, обусловливающими местное влияние Т- и особенно В-лимфоцитов.

Острый воспалительный процесс, отек и демиели-низация обусловливают развитие клинических нарушений при обострении ремиттирующего РС, тогда как нейродегенеративные изменения и формирование астроглиального рубца лежат в основе стойких нарушений, формирующих необратимую инвалидность. Иммунореактивность к ИЛ-17 выявлена в большинстве Т-клеток в активных очагах (79%) и в активных зонах хронически активных очагов (73%), в то время как в неактивных очагах только в 17%, при этом экспрессия ИЛ-17-мРНК и протеина была определена не только в периваскулярных лимфоцитах, но и в астро-цитах и олигодендроглиоцитах, локализованных в активных зонах очагов РС. При этом позитивными на ИЛ-17 в равной степени были как CD4, так и CD8 Т-клетки. Гетерогенность демиелинизирующего процесса при РС обусловлена превалированием тех или иных иммунопатологических механизмов у разных больных. На основании обширного иммуногистохи-мического исследования активных очагов демиели-низации (по данным стереотаксической биопсии и аутопсии) рядом исследователей предложены четыре модели демиелинизации при РС: 1) макрофаг-ассо-циированная клеточная аутоагрессивность; 2) анти-тело-индуцируемая и клеточно-опосредованная атака на антигены миелина; 3) дистальная олигодендро-глиопатия, связанная с аутоиммунными реакциями; 4) первичная олигодендроцитарная дегенерация. Последние типы более характерны для первично-прогрессирующего РС.

Выздоровление после обострений отчасти происходит благодаря ремиелинизации - процессу, при котором обнаженные аксоны покрываются новой миели-новой оболочкой. Новый миелин формируется в виде слоя из популяции олигодендроцитов, которые появляются в очагах только через несколько дней после эпизода острой воспалительной демиелинизации. Эти миелинизирующие клетки образуются из клеток-предшественников олигодендроцитов, мигрирующих из белого вещества

вокруг бляшки, и созревают до начала формирования оболочки аксона. Стимуляция ремиелинизации - один из наиболее преспективных новых методов лечения РС. В то же время есть исследования, показывающие, что новый миелин отличается по антигенным свойствам от первоначального и именно он способствует срыву толерантности и хро-низации иммунопатологического процесса.

В последние годы широко обсуждается вопрос о роли нейродегенеративных механизмов при РС. Сходство клинической картины заболевания при первично- и вторично-прогрессирующем РС, относительно одинаковый возраст при начале прогрессиро-вания заболевания при том или другом типе течения РС, сходная средняя длительность прогрессирующей фазы позволяют предположить единые механизмы аксональной дегенерации при РС. В настоящее время аксональной дегенерацией объясняют формирование стойкого неврологического дефицита у больных РС, развитие ранней атрофии зрительных нервов при оптическом неврите, нарастание КН.

Наиболее перспективными аспектами изучения нейродегенеративных механизмов являются исследования неизмененного серого и белого вещества мозга, создание новых трансгенных экспериментальных моделей животных, разработка прижизненных методов диагностики и мониторинга этого процесса, как, например, оптическая когерентная томография. В развитии аксональной дегенерации можно выделить несколько механизмов, обусловленных: непосредственно активным воспалением; демиелиниза-цией; нарушением аксоглиальных взаимодействий; неизвестным первичным токсическим фактором. При обострении РС степень аксонального повреждения зависит от выраженности воспалительных реакций. Так, острое расщепление аксонов наиболее выражено в острых бляшках РС, где количество прерванных аксонов составляет 11 тыс. на мм^3 ткани мозга. По краям хронической активной бляшки это число составляет 3000/мм^3 мозгового вещества, в центре хронической активной бляшки - 875/мм^3. По данным исследований биоптатов мозга выявлено, что расщепление аксонов происходит на самых ранних этапах патологического процесса. При этом выявление максимального аксонального повреждения в зонах активно протекающего воспаления и демиели-низации позволило предположить, что демиелини-зированные аксоны становятся уязвимыми для таких факторов, как цитокины, свободные радикалы, глу-тамат, протеолитические ферменты, продуцируемые активными иммунными и глиальными клетками.

В последние годы установлена связь демиелини-зации с поражением серого вещества, обозначаемая как корковые очаги. Выявлены три типа очагов: 1) лейкокортикальные очаги на стыке серого и субкортикального белого вещества; 2) периваскулярные очаги непосредственно в сером веществе; 3) очаги, расширяющиеся от поверхности мягкой мозговой оболочки и проникающие вглубь серого вещества до 3-4-го слоя коры. Очаги в сером веществе, особенно 3-го типа могут занимать от 2 до 45% всей площади поражения, превышая объем поражения белого вещества. В корковых очагах нет

признаков Т-клеточного воспаления и нарушения ГЭБ, поэтому они не выявляются в Т2-взвешенном режиме при МРТ и трудно различимы в аутопсийном материале. Наиболее выражена корковая демиелинизация при вторично прогрессирующих формах РС, клинически это связано с необратимой инвалидизацией и КН. Механизм развития кортикальной демиелинизации неясен. Предполагается роль легко диффундирующих молекул через мягкие мозговые оболочки, которые экспрессируются активированной микроглией. При этом развивается выраженная атрофия коры, преимущественно лобных, височных и теменных долей, тогда как двигательная и зрительная кора поражаются в меньшей степени. Атрофия серого вещества вызывает еще более высокий уровень инвалидизации у больных и может начинаться на ранних стадиях РС. Одним из характерных нарушений являются прогрессирующие КН у таких больных.

Разработка новых последовательностей, таких как двойная инверсия-восстановление (DIR) и фазочув-ствительная инверсия-восстановление (PSIR), позволяет клиницистам и исследователям демонстрировать корковые очаги РС, хотя и с чувствительностью всего 20-30% (относительно гистологических оценок). МРТ с использованием сверхвысоких (7Т) магнитных полей в будущем тоже может стать полезным инструментом для визуализации корковой патологии, особенно очагов, расположенных под мягкой мозговой оболочкой.

15.1.5. Классификация

РС в настоящее время классифицируют по типу течения патологического процесса. Выделяют основные и редкие варианты развития болезни. К первым относятся ремиттирующее течение, вторично-прогрессирующее (с обострениями и без таковых) и первично-прогрессирующее.

Наиболее типично ремиттирующее течение, которое наблюдают у 85-90% пациентов. При этом выделяют период появления новых симптомов или существенного усиления существующих длительностью не менее 24 ч (обострение, экзацербация) и период их регресса (ремиссия), причем продолжительность последней может составлять от 1 мес до нескольких лет и даже десятилетий. Выраженность симптомов заболевания в это время может значительно уменьшаться, они могут даже исчезнуть полностью. Первая ремиссия чаще бывает более длительной, чем последующие. Этот период обозначают как этап стабилизации. На ранних стадиях заболевания восстановление функций после обострения (ремиссия) часто бывает практически полным, но при длительном заболевании часто бывает и неполное восстановление, и в таких случаях у пациентов с РС инвалидизация нарастает при каждом последующем обострении.

В большинстве случаев после определенного периода времени, индивидуального для каждого пациента, ремиттирующее течение болезни сменяется на вторично-прогрессирующее, когда при наличии четких обострений и ремиссий в анамнезе

наступает стадия хронического прогрессирования с периодами обострения и стабилизации, всякий раз с постепенно нарастающей остаточной симптоматикой. Подобная трансформация в течение 10 лет наступает почти у 50% пациентов, в течение 25 лет - у 80%. Причиной формирования стойкого, неуклонно нарастающего неврологического дефицита являются прогрессирующая дегенерация аксонов и снижение компенсаторных возможностей мозга.
При первично-прогрессирующем течении РС, которое наблюдают у 10-15% больных, отмечают неуклонное нарастание признаков поражения нервной системы без обострений и ремиссий на протяжении всей болезни, что обусловлено преимущественно нейродегенеративным характером развития патологического процесса. Первично-прогрессирующий РС, как правило, характеризуется более поздним клиническим началом по сравнению с ремиттирующим РС.

Описаны и более редкие варианты течения РС, например доброкачественный и злокачественный. В первом случае наблюдают многолетние ремиссии с почти полным регрессом неврологической симптоматики, во втором - быструю инвалидизацию больных (гиперкинетический вариант при поражении зубчато-красноядерных путей) или летальный исход (болезнь Марбурга). Следует отметить, что в последние годы появились сообщения о возможности ремиссии при болезни Марбурга на фоне активной иммуносупрес-сии. Доброкачественный РС - тип, к которому можно отнести примерно 5-8% пациентов, характеризуется отсутствием нарастания инвалидизации через более чем 20 лет течения болезни. Трудно предсказать, какой больной будет иметь доброкачественное течение РС, поэтому этот тип течения чаще определяется ретроспективно.

Выделяют псевдотуморозный вариант развития РС. При этом картину подостро развивающегося объемного процесса, как правило, церебральной локализации, отмечают у пациентов с достоверным РС; иногда такое течение возможно и в дебюте демиелинизирующего процесса. В отдельных случаях псевдо-туморозный синдром может рецидивировать.

В качестве редких вариантов РС описаны его спи-нальная форма, начало болезни в возрасте до 16 и после 50 лет, а также рецидивирующий ОН в сочетании с субклиническим многоочаговым поражением головного мозга по данным МРТ. В последнее время выделяют радиологически изолированный синдром - выявление типичных для РС изменений на МРТ при отсутствии клиники РС. Связь радио-логически изолированного синдрома и РС изучается, но, главное, при радиологически изолированном синдроме не следует начинать патогенетическое лечение.

15.1.6. Клиническая картина

Клинический фенотип РС во многом зависит от расположения воспалительных очагов, которое обусловливает широкий спектр симптомов и знаков. В то время как

большинство отдельных очагов, в частности в полушариях головного мозга, бессимптомны, патологические процессы в критических участках, таких как зрительный нерв, спинной мозг и ствол головного мозга, как правило, сопровождаются соответствующими клиническими синдромами. Первое проявление демиелинизации были названо клинически изолированным синдромом (КИС). У лиц с такими проявлениями нет клинически достоверного РС, тем не менее наличие бессимптомных очагов демиелинизации на МРТ при КИС говорит о высокой вероятности развития клинически достоверного РС (примерно 90% за 10-20 лет). Клинически подтвержденным РС считается при наличии объективных свидетельств распространения (диссеминации) очагов в пространстве (ДВП) и во времени (ДВВ). Второй клинический эпизод должен развиться в другом месте, а не в области первичного очага, как минимум спустя один месяц. При осмотре пациентов с КИС или РС необходимо проводить тщательный сбор неврологического анамнеза и детальное обследование для выявления новых симптомов или признаков демиелинизации в ЦНС. Важно отметить, что внедрение МРТ в современные критерии диагностики позволило диагностировать РС у некоторых пациентов на этапе КИС.

Клиническая картина РС отличается чрезвычайным полиморфизмом, нет ни одного признака, характерного для этого заболевания. Особенно сложна постановка диагноза в дебюте РС. Начало заболевания примерно одинаково часто бывает поли- и моносим-птомным. Часто заболевание начинается со слабости в ногах. Вторые по частоте симптомы дебюта - чувствительные и зрительные нарушения. Расстройства чувствительности проявляются парестезиями, чувством онемения в различных частях тела, реже - ощущением прохождения тока по позвоночнику при сгибании шеи (симптом Лермитта). Зрительные расстройства обычно проявляются оптическим (чаще ретробульбарным) невритом с выраженным снижением зрения и, как правило, с хорошим его восстановлением в последующем; редко заболевание дебютирует двусторонним невритом. Иногда РС начинается с шаткой походки и сопровождается головокружением, рвотой, нистагмом. В ряде случаев процесс начинается с поражения глазодвигательных и отводящих нервов, что проявляется межъядерной офтальмоплегией с диплопией, реже в процесс вовлекаются лицевой и тройничный нервы, очень редко у больных могут быть бульбарные расстройства. Иногда в начале заболевания может быть нарушена функция тазовых органов в виде задержек или частых позывов на мочеиспускание. Характерная особенность ранних этапов РС - дробность появления отдельных симптомов. Более благоприятным для прогноза считается дебют с оптических и чувствительных нарушений, менее благоприятным - дебют с двигательных, координа-торных нарушений или полисимптомное начало.

В развернутой стадии болезни в клинической картине чаще всего выявляются разной степени выраженности симптомы поражения пирамидных, мозжечковых и чувствительных путей, отдельных ЧН и нарушение функций тазовых органов. Обращает

на себя внимание нестойкость отдельных симптомов, выраженность которых может варьировать не только в течение нескольких дней, но даже часов.

Типичными клиническими проявлениями РС являются следующие.

Парезы занимают ведущее место среди проявлений заболевания. Особенно часто наблюдают нижний спастический парапарез, реже - тетрапарез, причем слабость больше выражена в проксимальных отделах конечностей. Обращает на себя внимание зависимость выраженности спастичности от позы больного. Так, в положении лежа мышечная гипертония менее интенсивная, чем в вертикальной позе, особенно это заметно в процессе ходьбы. Спастичность возникает вследствие выпадения тормозящих импульсов, идущих от головного к спинному мозгу, которое приводит к сокращению мышц-агонистов и антагонистов. Это может проявляться в виде болезненных спазмов, судорог, скованности и клонусов. И слабость, и спа-стичность приводят к развитию инвалидизации.
Типичные признаки РС, обусловленные поражением мозжечка и его связей: статическая и динамическая атаксия, дисметрия, гиперметрия, асинергия, интенционное дрожание, мимопопадание при выполнении координаторных проб, скандированная речь и мегалография, снижение мышечного тонуса. В случае поражения зубчато-красноядерных путей интенционный тремор может принимать характер гиперкинеза, который отличается крупноразмашистым характером, резко усиливающимся при целенаправленном движении, в тяжелых случаях распространяется на голову и туловище. У людей с РС может наблюдаться спастическая походка, атактическая походка или то и другое, в зависимости от главной локализации патологии. Обычно страдает равновесие. Нарушения походки могут быть обусловлены мозжечковой, зрительной, двигательной и сенсорной дисфункцией.

В большинстве случаев отмечают повышение сухожильных и надкостничных рефлексов с расширением рефлексогенных зон, появление перекрестных рефлексов, особенно на ногах. Одним из характерных симптомов болезни считают отсутствие или снижение кожных брюшных рефлексов, часто асимметричное, в то же время отмечают повышение глубоких рефлексов, в частности костоабдоминальных и глубоких рефлексов передней брюшной стенки. Реже возможны снижение и выпадение кремастер-рефлекса. При центральном моно-, гемиили парапарезе выявляются патологические пирамидные знаки, чаще симптомы Бабинского или Россолимо. Нередки кистевые патологические рефлексы. Часто наблюдается клонус стоп, реже - надколенников, иногда - защитные рефлексы.

Характерен для очагов в спинном мозге симптом Лермитта - неприятное пароксизмальное ощущение, часто описываемое, как электрический разряд, распространяющийся по позвоночнику и конечностям при сгибании, разгибании или наклонах шеи. Это указывает на наличие очага раздражения на уровне шейного отдела

спинного мозга и, вероятно, обусловлено раздражением гипервозбудимых нейронов задних столбов. Этот симптом не специфичен для РС, он часто бывает при РС, но может быть связан и с другими заболеваниями шейного отдела спинного мозга, например с опухолью спинного мозга.
Рефлексы орального автоматизма выявляются примерно в 30% наблюдений. У некоторых больных с длительным РС возможны насильственный смех и плач. Пациенты могут жаловаться на смазанность речи. Чаще всего это связано с поражением мозжечка и/или стволовых связей. Затруднения при глотании твердой и/или жидкой пищи могут возникнуть в любое время, хотя это более типично для более поздней стадии заболевания.

У многих больных выявляются нарушения чувствительности, как субъективные (парестезии и боли различной локализации), так и объективные, главным образом снижение вибрационной и суставно-мышеч-ной чувствительности, преобладающее в ногах, причем последнее может обусловливать или усугублять нарушения статики и координации. Поверхностная чувствительность изменяется реже, в основном по радикулоневритическому типу. Пациенты могут жаловаться на онемение, парестезии и дизестезии. Ощущение жжения и болезненной гиперчувствительности при прикосновении (аллодиния) или температурном воздействии часто возникает при демиелинизации в спиноталамических проводящих путях.

Пароксизмальная боль, например невралгия тройничного или языкоглоточного нервов, встречается довольно часто. Невралгия тройничного нерва при РС клинически может не отличаться от идиопатической невралгии тройничного нерва, но возникает скорее в результате воспалительной демиелинизации в зоне выхода корешка V пары ЧН, чем в результате раздражения периферической (экстрапонтинной) порции нерва. Опоясывающее ощущение или боль в области туловища, которую часто называют «объятья РС», возникает из-за поражения спинного мозга. У пациентов с РС часто возникают нейропатические боли, которые могут ошибочно приниматься за периферические нейропатические компрессионные синдромы, например запястный туннельный синдром или пояс-нично-крестцовая радикулопатия.
Одним из типичных симптомов является нистагм в самых различных его вариантах (в связи с особенностями локализации очагов демиелинизации).

Так, горизонтальный нистагм, нередко с ротаторным компонентом, связывают с поражением ствола мозга, монокулярный - с вовлечением в процесс мозжечка, а вертикальный - с поражением оральных отделов ствола мозга. Весьма характерен для РС синдром межъядерной офтальмоплегии. Межъядерная офтальмоплегия - это характерный, но не патогно-моничный симптом РС, вызванный очагом, расположенным в ипсилатеральных волокнах медиального (заднего) продольного пучка в стволе головного мозга. Межъядерная офтальмоплегия часто протекает бессимптомно, но пациенты могут жаловаться на диплопию или нечеткость зрения при

взгляде в сторону. Внимательный осмотр саккадического движения глаз позволяет выявить недостаточность приводящих мышц на стороне поражения и установочный нистагм противоположного глаза.

Симптомы, связанные с нарушением функций мочевого пузыря, включают учащенное мочеиспускание, императивные позывы, ургентное недержание мочи, неполное опорожнение мочевого пузыря или задержку мочеиспускания, а также рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. Эти симптомы сначала необходимо исследовать с помощью УЗИ мочевого пузыря до и после опорожнения, чтобы оценить остаточный объем мочи и соответственно определиться с правильной тактикой лечения.

Когнитивные расстройства часто наблюдаются при длительно текущем РС, но у некоторых пациентов они могут начаться еще на стадии ранних обострений и играют значительную роль в потере работы и повседневной активности. Пациенты с РС особенно подвержены развитию подкоркового дефицита при обработке информации и пространственной памяти, снижению скорости реакций и мышления. Последние исследования в области гистопатологии продемонстрировали серьезное вовлечение при РС серого вещества коры и глубинных структур головного мозга. Измерение объема мозга при помощи МРТ, на которой видна атрофия и в коре, и в глубинных структурах головного мозга, в совокупности с другими современными методами, в частности, методом переноса транфера магнитизации (перенос намагниченности), подтвердили глубокие взаимосвязи между повреждением серого вещества и нарушением когнитивных функций.
Сексуальная функция у лиц с РС может нарушаться из-за физического и психологического воздействия заболевания. Люди с РС могут страдать из-за изменившегося внешнего вида. Диагноз и последующее течение заболевания может накладывать отпечаток на межличностные отношения. Пациенты могут испытывать измененные сексуальные ощущения, а инвалидность может препятствовать установлению личных взаимоотношений. Эти моменты должны заранее изучаться неврологом или специально обученной медсестрой при одновременном обсуждении вариантов лечения или практических аспектов.

Отличительная особенность РС - синдром клинического расщепления, или диссоциации, отражающий несоответствие между симптомами поражения одной или нескольких функциональных систем. Например, значительное снижение зрения при неизмененной картине глазного дна в случае ОН и, наоборот, выраженные изменения на глазном дне, изменения полей зрения и наличие скотомы при нормальной остроте зрения. Другой пример - низкий мышечный тонус на фоне центрального парапареза с высокими рефлексами и патологическими пирамидными знаками из-за одновременного поражения проводников глубокой чувствительности или мозжечка.

Нередко отмечают своеобразную реакцию больных на воздействие тепла. Так, в отдельных случаях во время приема горячей ванны и даже горячей пищи наблюдают ухудшение состояния пациента: углубляются парезы, снижается зрение, координаторные нарушения становятся более выраженными. Эти состояния продолжаются не более 30 мин и затем ситуация возвращается к исходной. Некоторые авторы придают этому феномену при РС диагностическую значимость и обозначают его как симптом «горячей ванны» (феномен Утхоффа).

Пароксизмальные кратковременные (менее 60 с) нарушения походки или произвольных движений (хореоатетоидные/дистонические) могут быть признаком появления эфатических разрядов (перекрестных), зачастую исходящих из ствола головного мозга. Их следует дифференцировать от эпилептических разрядов, хотя и те, и другие могут купироваться про-тивосудорожными препаратами. Тремор покоя регистрируют редко. В части случаев, особенно на поздних стадиях заболевания, выявляют признаки вовлечения в процесс ПНС в виде радикулопатии и ПНП. При РС возможны пароксизмальные симптомы: тонические судороги и спазмы; преходящие дизартрия и атаксия, акинезия, нистагм, хореоатетоз; нарколепсия; невралгия тройничного нерва. Реже на поздних стадиях заболевания могут развиваться типичные эпилептические приступы. Расстройства функции тазовых органов проявляются в виде императивных позывов и/или задержек мочеиспускания, запора, редко - недержания кала. Типичны половая слабость у мужчин и нарушение менструального цикла у женщин. Нередко больные предъявляют жалобы на боль, которая может быть как острой, так и хронической (различные невралгии, мышечные спазмы, ГБ, боли корешкового характера и в периорбитальной области при оптическом неврите, а также в паховой и надлонной области при нарушении опорожнения мочевого пузыря и при артритах, обусловленных контрактурами, и др.).
У большинства больных выявляют различные ней-ропсихологические нарушения. В соответствии с преобладающим типом расстройств выявляются неврозо-подобные проявления (астенический синдром, истерические и истероформные реакции, обсессивные нарушения), аффективные нарушения (депрессивный синдром, эйфория) и своеобразное органическое слабоумие. КН могут быть выявлены при нейропсихологическом обследовании уже на самых ранних стадиях развития заболевания, по мере увеличения длительности РС они прогрессируют, отражая активность нейродегенеративного процесса. Изредка у больных наблюдают острые шизофреноподобные психозы.

Риск обострения может быть увеличен почти в 3 раза после недавно перенесенных инфекций мочевых или дыхательных путей, других вирусных инфекции, которые должны быть документированы. Эти обострения следует дифференцировать с физиологическими псевдообострениями, которые могут возникать на фоне лихорадки, вызванной инфекцией. С этим может быть связана и предшествующая вакцинация в

анамнезе, хотя проспективные исследования не выявили взаимосвязи между обычными прививками, например против гриппа или гепатита В, и обострением РС.

15.1.7. Диагностика

Диагноз РС ставят на основании признаков многоочагового поражения ЦНС, преимущественно белого вещества головного и спинного мозга, постепенного появления различных симптомов болезни, нестойкости отдельных из них, ремиттирующего (не менее 2 обострений) или прогрессирующего (не менее 1 года) течений заболевания и данных дополнительных исследований. Обязательным является выполнение критерия диссеминации в пространстве и времени, то есть наличие не менее 2 очагов, появление которых разделено по времени интервалом не менее чем в 1 мес. Диссеминация в месте и времени может быть подтверждена клинически или с помощью дополнительных методов. В настоящее время используют диагностические критерии Макдональда (редакции 2005 и 2010 гг.).
Инструментальные и лабораторные методы диагностики используют, во-первых, для выявления субклинических очагов поражения (диссеминация в месте/ пространстве) и, во-вторых, для оценки активности патологического процесса и диссеминации во времени.

В настоящее время ведущим методом, подтверждающим диагноз РС, является МРТ. Этот метод позволяет оценить не только наличие и характерное топографическое распределение предполагаемых и «немых» очагов демиелинизации, но и судить об этапах их эволюции. МРТ остается наиболее важным исследованием в диагностике и мониторинге РС. Очаги в белом веществе головного мозга лучше всего видны на T2-взвешенных томограммах и томограммах в режиме подавления инверсии (FLAIR). Активный воспалительный процесс лучше всего виден на T1-взвешенных изображениях с контрастированием. В большинстве новых очагов видно контрастирование гадолинием в течение короткого времени (2-6 нед), отражающее нарушение проницаемости ГЭБ, связанное с фокусами воспалительной демиелинизации. Свежие очаги на T1-взвешенных изображениях без контраста обычно изоинтенсивны или гипоинтенсивны (что говорит о воспалении или отеке). Некоторые из этих очагов постоянно будут оставаться гипоинтенсивными (T1 «черные дыры»), говоря о значительном разрушении аксонов. Однако обычные МРТ-серии не дают специфической гистологической информации об очагах данного пациента, особенно в отношении репарации/ремиелинизации. Новейшие МРТ-технологии, включая перенос намагниченности (MTI), диффузионно-тензорную томографию (DTI), МР-спектроскопию и визуализацию водной фракции миелина, в будущем могут предоставить специфические патологические данные.

МРТ обычно используется для мониторинга активности и прогрессирования заболевания, а также реакции на терапию, изменяющую течение болезни [препараты,

изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС)]. Выявление изменений на МРТ при первом исследовании может быть использовано для предсказания прогрессирования заболевания. Объем очага и его изменение на ранних этапах коррелирует со степенью инвалидизации. Скорость увеличения размеров очага была в 3 раза выше у лиц со вторичным прогрессирующим РС по сравнению с теми, у кого сохранялась ремиттирующая форма. По темпу атрофии всего головного мозга в первые 1-2 года заболевания (в норме не более 0,4% объема мозга) также можно предсказать, какой неврологический дефицит будет у пациента через 10-15 лет течения болезни.

Несмотря на то что патология, выявляемая на МРТ, в частности при единичных исследованиях, не является специфичной для заболевания, определенные комбинации находок на томограммах головного мозга обладают высокой специфичностью для РС. К характерным супратенториальным локализациям очагов при РС относятся перивентрикулярные (где очаги часто имеют форму овала или языка пламени), юкстакортикарные зоны и очаги в мозолистом теле. Инфратенториальные очаги (в стволе, мозжечке, ножках мозжечка и спинном мозге) являются типичными и помогают в дифференциальной диагностике, например при исключении сосудистой энцефалопатии. Очаги в спинном мозге, как правило, располагаются эксцентрично, дорсально и распространяются не более чем на два сегмента, обладая такими же характеристиками на МРТ, что и очаги РС в головном мозге. Однако спинальные очаги могут быть малозаметными, но современные методики, например инверсия-восстановление с коротким временем инверсии (STIR), являются более чувствительными, чем обычные Т2-взвешенные изображения. Очаги РС в спинном мозге могут поражать центральное серое вещество, хотя это случается реже, чем при таких заболеваниях, как оптикомиелит (ОМ) или ОРЭМ. Хронические очаги в спинном мозге могут быть связаны с фокальной атрофией.

Путем исследования ЗВП, ССВП и слуховых вызванных потенциалов выявляют вовлечение в процесс на субклиническом уровне соответствующих афферентных систем; с этой же целью, но только по отношению к пирамидному тракту, используют ТМС; для регистрации клинически невыраженных нарушений статики, а также слуха и нистагма применяют соответственно стабилографию и аудиометрию, компьютерную электронистагмографию. В ряде случаев, особенно при прогрессирующих типах течения РС с поражением спинного мозга, дополнительное диагностическое значение имеет выявление олигоклональ-ных групп IgG в ликворе.

Вторая группа методов используется в меньшей степени. Нередко при РС коллоидная реакция Ланге имеет паралитический характер. Часто выявляемые иммунологические изменения ликвора (наличие оли-гоклональных групп, повышение индекса IgG) также неспецифичны и не исключают других заболеваний.

МРТ-исследование с контрастированием с большей уверенностью позволяет судить об активности демие-линизирующего процесса, поскольку при этом выявляют признаки повышения проницаемости ГЭБ, о чем свидетельствует накопление очагами парамагнитного контраста (препараты на основе гадолиниума). Впрочем, эти изменения также неспецифичны для РС в дебюте болезни. Только повторное, не ранее чем через месяц, МРТ с контрастированием позволяет подтвердить диссеминацию процесса во времени, не дожидаясь следующего клинического обострения болезни.

При РС, особенно на ранних стадиях болезни, обязательно проводят офтальмологическое исследование. Задачей офтальмолога при этом является идентификация нарушений, характерных для ОН (чаще с ретробульбарной локализацией очага), например при папиллите. В то же время часто при оптических невритах глазное дно выглядит без изменений. Характерно побледнение височных половин дисков зрительного нерва, свидетельствующее о перенесенном оптическом неврите и атрофических изменениях, но такое же побледнение может наблюдаться и при атрофии зрительного нерва другого генеза.

Очень важен поиск других заболеваний, которые могут маскироваться под РС. Эти анализы крови будут нормальными/негативными при РС, но у пациентов с двойниками РС они могут выявить признаки: 1) системных маркеров воспаления (повышенный С-реактивный белок, СОЭ, антиядерные антитела, тест на антинейтрофильные цитоплазматические антитела) - при васкулитах; 2) других первичных демиелини-зирующих заболеваний (диагностика ОМ - выявление антител к аквапорину-4); 3) других причин воспалительных процессов в ЦНС (антинуклеарные антитела, антитела к двухцепочечным ДНК, антифосфолипидам и β_2-гликопротеину-1) при системных васкулитах.
ЦСЖ (ликвор) пациентов с РС характеризуется нормальным или умеренно повышенным содержанием белка и легкой воспалительной реакцией (типичное число лимфоцитов <50 клеток/дл). Если через ЦСЖ или сыворотку пропустить электрический ток (электрофорез), произойдет разделение белков в соответствии с их весом и зарядом. Если в этой жидкости присутствуют Ig, они отделятся, образуя характерные олигоклональные полосы. Наличие таких олигоклональных полос (или групп) в ЦСЖ (но не в сыворотке) свидетельствует о интратекальном синтезе IgG и присутствует более чем у 95% пациентов с РС. Тем не менее ЦСЖ-специфичные олигоклональные полосы могут наблюдаться и при других иммуноопос-редованных неврологических заболеваниях (например, паранеопластическом энцефалите или энцефалите, вызванном аутоантителами) и при некоторых инфекциях ЦНС (например, нейробореллиозе). Они, как правило, отсутствуют при ОРЭМ, ОМ и системных заболеваниях с вовлечением ЦНС. Исследование ЦНС должно проводиться дополнительно у пациентов с атипичными клиническими проявлениями или необычными проявлениями на МРТ.

Таким образом, диагностика РС основывается на принципе, согласно которому очаги в ЦНС должны быть диссеминированы в пространстве (ДВП), то есть в различных участках ЦНС, и во времени (ДВВ), то есть отделены друг от друга интервалами с улучшением длительностью не меньше 1 мес или интервалом, в течение которого отмечалась четкая стабилизация нарушения функций, вызванного предыдущим обострением. По мере усложнения МРТ диагностические критерии для РС многократно пересматривались. Диагностические критерии Макдональда, которые используются в настоящее время, названы в честь профессора Ина Макдональда, врача-невролога Лондонского национального госпиталя неврологии и нейрохирургии, который стал первым автором сформулированных в 2001 г. критериев; с тех пор они дважды подвергались пересмотру: в 2005 и 2010 гг. Целью последнего пересмотра в 2010 г. было упрощение МРТ критериев для ДВП и ДВВ и более четкого определения диагностических критериев для первично прогрессирующей формы РС (табл. 15.1 и 15.2).

Таблица 15.1. Критерии диссеминации в пространстве по данным магнитно-резонансной томографии (критерии Макдональда, модификация 2005 и 2010 гг.)

МРТ-критерии диссеминации в пространстве (Barkhof/Tintore)	МРТ-критерии диссеминации в пространстве (Swanton et al.)
Не менее трех из четырех МР-признаков: • ≥1 T_1-очага, накапливающего контраст, или 9 T_2-очагов при отсутствии очага с контрастным усилением; • ≥1 T_2-инфратенториального очага; • ≥1 T_2-юкстакортикального очага; • ≥3 T_2-перивентрикулярных очага	≥1 T_2-очага* в не менее чем в двух из четырех предложенных областей ЦНС: • перивентрикулярно; • юкстакортикально; • инфратенториально; • в спинном мозге**

* Контрастного усиления не требуется.
** При наличии симптомов поражения ствола мозга или спинного мозга очаги, соответствующие клинической картине, не учитываются.

Таблица 15.2. МРТ-критерии диссеминации во времени по данным магнитно-резонансной томографии (критерии Макдональда, модификации 2005 и 2010 гг.)

МРТ-критерии диссеминации во времени (2005 г.)	МРТ-критерии диссеминации во времени (2010 г.)
• Появление нового очага, накапливающего контрастное вещество, выявляемого не менее чем через 3 мес после начала клинической атаки в месте, отличном от такового при атаке или • Появление нового T_2-очага, выявляемого на последующих МРТ в любое время при сравнении их с референсной томограммой, выполненной не менее чем через 30 дней после начала клинической атаки	• Появление нового T_2-очага и/или очага(ов), накапливающих контрастное вещество при сравнении с исходной томограммой независимо от времени ее проведения или • Одновременное выявление бессимптомных очагов, накапливающих и не накапливающих контрастное вещество, в любое время проведения МРТ

Таким образом, в отдельных случаях дебюта деми-елинизирующего заболевания ЦНС диагноз РС может быть поставлен на основании единственного МРТ-исследования головного мозга, но только при условии одновременного выявления активных бессимптомных и неактивных очагов в наиболее типичных участках ЦНС. Важно подчеркнуть, что во всех других случаях неудовлетворения вышеуказанного условия по-прежнему необходимо проведение динамических МРТ-исследований для демонстрации диссеминации во времени путем выявления новых активных очагов или новых T_2-очагов в ЦНС.

Кроме того, в 2010 г. были внесены изменения в критерии диагностики первично-прогрессирующего РС. В применявшихся с 2005 г. критериях пересмотрены необходимые условия ДВП, а критерии ДВВ остались без изменений. Новые критерии диагностики первично-прогрессирующего РС выглядят следующим образом:

• признаки диссеминации *во времени* - неуклонное прогрессирование заболевания в течение года (оценивается ретроили проспективно);

• признаки диссеминации *в пространстве* (выполняется 2 критерия из 3):

◊ при проведении МРТ головного мозга - ≥1 T_2-очага в не менее чем одном участке ЦНС, типичном для РС (перивентрикулярно, юкстакортикально, инфратенториально);

◊ при проведении МРТ спинного мозга - ≥2 T_2-очагов в спинном мозге;

◊ положительный анализ ликвора (олигокло-нальные группы IgG или повышенный индекс IgG, или оба параметра).

При этом, если у пациента выявляются очаги в стволе мозга или в спинном мозге, топографически соответствующие клинической картине заболевания, такие очаги принимаются во внимание при подсчете очагов.
Отдельно следует остановиться на исследовании ЦСЖ (ликвор) в контексте предложенной последней модификации критериев Макдональда. К настоящему времени не существует убедительных данных о диагностической значимости олигоклональных групп в ЦСЖ в комбинации с новыми МРТ-критериями диссеминации в пространстве и времени, поэтому исследование олигоклональных групп IgG применимо только в случае использования модифицированных критериев Макдональда 2005 г.

Таким образом, предложенные в 2010 г. критерии Макдональда (табл. 15.3) позволяют только в некоторых случаях как можно раньше диагностировать РС. Во всех случаях атипичных или неспецифичных проявлений заболевания (например, общая утомляемость, генерализованная слабость и др.) и неспецифичных изменений на МРТ необходимо тщательное дообследование пациента и проведение дифференциального диагноза.

Таблица 15.3. Диагностические критерии рассеянного склероза Макдональда (2010)

Клинические обострения	**Объективно обнаруженные очаги**	**Дополнительные требования к постановке диагноза**
2 и более	2 и более или объективное клиническое подтверждение 1 очага с анамнестическими доказательствами предшествующей атаки	Дополнений не требуется, достаточно клинической картины (дополнительные данные возможны, но должны соответствовать клинике РС)
2 и более	1	Диссеминация *в месте* на МРТ или последующий клинический рецидив новой локализации
1	2 и более	Диссеминация *во времени* на МРТ или вторая клиническая атака

1 (клинически изолированное поражение - очаг)	1	Диссеминация *в месте* на МРТ или последующий клинический рецидив новой локализации + Диссеминация *во времени* на МРТ или вторая клиническая атака
0 (неуклонное прогрес-сирование, предполагающее РС)	1	Диссеминация *во времени* - неуклонное прогрессирование в течение 1 года + Диссеминация *в месте* (2 критерия из 3): 1) при проведении МРТ головного мозга - >1 T_2-очага в не менее чем одном участке ЦНС, типичном для РС (перивентрикулярно, юкстакортикально, инфратенториально); 2) при проведении МРТ спинного мозга - >2 T_2-очагов в спинном мозге; 3) положительный анализ ликвора (олигоклональные группы IgG или повышенный индекс IgG, или оба параметра)

Безусловно, применяемые в настоящее время критерии Макдональда нашли широкое применение для диагностики РС у пациентов европеоидной расы. В отношении пациентов азиатской или латиноамериканской популяции критерии Макдональда до настоящего времени не валидизированы, хотя, вероятно, применимы в случаях так называемого западного типа РС, но нуждаются в дальнейшем изучении. Прогностическая достоверность предложенных новых критериев диссе-минации в пространстве и времени у детей, основанных на результатах единственного МРТ-исследования, нуждается в дальнейшем подтверждении.

Отдельного внимания заслуживают пациенты с КИС. В настоящее время любой первый эпизод неврологических нарушений принято называть КИС. КИС - острый или подострый единичный изолированный во времени эпизод неврологических нарушений, связанных с изолированным очагом. Возросший интерес к пациентам с первыми проявлениями заболевания, обусловленный изучением возможностей существующей патогенетической терапии влиять на иммунопатологический процесс и прогноз перехода в достоверный РС, послужил поводом для формулирования определения КИС и выделения его типов.

На стадии КИС диагноз РС поставить невозможно, так как признаков ДВВ еще нет, признаки ДВП также могут отсутствовать, хотя КИС может быть моноочаговым и многоочаговым, моносимптомным и полисимптомным. Наиболее частые клинические варианты моносимптомного КИС: ОН, стволовой синдром (включая головокружение, атаксию, альтернирующий синдромы и др.), спинальный синдром, чувствительные нарушения, сенситивный парез в руке, реже - нарушения тазовых функций и парок-сизмальные симптомы (пароксизмальная дизартрия или атаксия, тонические спазмы и др.). При наличии клиники КИС необходимо тщательно исключить другие заболевания как возможные причины такого поражения ЦНС. Если КИС расценивается как вероятное начало РС, то он должен иметь все типичные для обострения РС черты -

начало на протяжении часов-дней, характерные для демиелинизации клинические и МРТ изменения (наличие на Т2-взвешенных изображениях гиперинтенсивных очагов при отсутствии или минимальном отеке и масс-эффекте, на Т1-взвешенном изображении - очагов, накапливающих парамагнитный контраст на основе гадолиния). При этом не должно быть признаков поражения других органов и систем, как, например, при васку-литах, а также данных в пользу наличия инфекции и т.д. Для дебюта РС характерно спонтанное или индуцированное пульс-курсом кортикостероидов улучшение состояние пациента, то есть полная или частичная ремиссия. Наибольшего внимания в плане ранней диагностики РС заслуживают случаи, которые сопровождаются изменениями на МРТ (особенно при наличии 4 и более гиперинтенсивных очагов на Т2-изображениях). КИС, не связанный с РС, может наблюдаться при цереброваскулярных заболеваниях (например, транзиторных ишемических атак - ТИА, малые инсульты, симптомы артериовенозной мальформации, и т.д.), при опухолях мозга (например, глиобластоме, астроцитоме, медуллобластоме, невриноме VIII пары ЧН, опухолях спинного мозга и т.д.), при заболеваниях позвоночника и окружающих тканей с компрессией спинного мозга (грыжах дисков на шейно-грудном уровне, переломах, натечниках и т.д.), при инфекционных заболеваниях (нейроборре-лиозе, ПМЛ при иммунодефицитах, энцефалопатиях, вызванныых *Mycoplasma pneumonia* и др. возбудителями), при васкулитах (например, неврологических проявлениях системной красной волчанки и др.), реже при наследственных заболеваниях с нарушением метаболизма (например, при митохондриальных энцефалопатиях, включая болезнь Лебера, с поздним началом и др.), а также как проявление монофазного демиелинизирующего заболевания - ОРЭМ, постинфекционных и поствакцинальных энцефаломиелитов, болезни Девика (ОМ Девика) и др.

В настоящее время под КИС понимают монофазный дебют с острым или подострым развитием симптомов, когда признаков ДВВ еще нет, а признаки ДВП либо есть, либо отсутствуют. Важно понимать, что имеющиеся у больного неврологические симптомы могут быть объяснены как моно-, так и многоочаговым поражением головного или спинного мозга. Бывает ситуация, когда неврологическое обследование при моносимптомном дебюте дополнительно выявляет признаки множественного поражения ЦНС, что подтверждает диссеминацию процесса в пространстве. Если же выявляемые при КИС симптомы являются объективными признаками одного очага, доказательств диссеминации в пространстве нет. В подобной ситуации очевидна необходимость дополнительного обследования пациента с целью выявления объективных параклинических признаков демиелиниза-ции. В 50-70% случаев КИС уже при первом МРТ-обследовании выявляются множественные субклинические очаги демиелинизации, что подтверждает диссеминацию в пространстве. Таким образом, на основании клинических и МРТ-признаков диссеми-нации в пространстве в настоящее время выделяют 4 типа КИС:

• тип 1 КИС: клинически моноочаговый, не менее 1 субклинического (бессимптомного) очага на МРТ;

• тип 2 КИС: клинически многоочаговый, не менее 1 субклинического очага на МРТ;

• тип 3 КИС: клинически моноочаговый, на МРТ нет субклинических очагов - изменения отсутствуют;

• тип 4 КИС: клинически многоочаговый, на МРТ нет субклинических очагов - изменения отсутствуют.

Обнаружение на первом МРТ девяти и более очагов является важным прогностическим признаком РС. Если выявленные очаги соответствуют всем четырем МРТ-критериям РС, в последующие 3 года после первой атаки риск развития РС по критериям Макдональда составляет более 80%.

15.1.8. Дифференциальная диагностика

Важно определить и исключить гораздо более редкие альтернативные причины воспалительной деми-елинизации в ЦНС, например ОМ и ОРЭМ, сходные с РС, но тем не менее представляющие отдельные заболевания. Иногда дифференциальную диагностику приходится проводить с другими демиелинизирую-щими заболеваниями - энцефалитом Шильдера, ОМ Девика, подострым склерозирующим панэнцефали-том ван Богарта, концентрическим склерозом Бало.

Диагностические сложности могут возникнуть при псевдотуморозном варианте течения РС, причем признаки объемного процесса могут развиться на любом этапе заболевания за счет формирования крупного очага острой демиелинизации. Наибольшие сложности могут возникнуть в дебюте болезни. Как правило, эти больные поступают в нейрохирургические стационары с типичной картиной опухоли мозга, причем при нейровизуализации картина также может напоминать объемный процесс. В подобной ситуации производят диагностическую манипуляцию - стереотаксическую биопсию. В случае РС при гистологическом исследовании выявляют острый демиелинизирующий процесс.

Очень сложной может быть дифференциальная диагностика дебюта РС и ОРЭМ, который обычно развивается после инфекции или реже после вакцинации. Как правило, решающее значение имеет динамическое наблюдение. На МРТ при остром рассеянном энцефаломиелите очаги демиелинизации, как правило, более крупные, а в клинической картине могут быть нарушения сознания, эпилептические приступы, психоорганический синдром, которые для РС нетипичны.

Наиболее важна дифференциальная диагностика РС с другими заболеваниями, протекающими с многоочаговым поражением ЦНС, - коллагеноза-ми и системными васкулитами (системная красная волчанка, синдрома Шегрена и Бехчета, узелковый полиартериит, гигантоклеточный артериит, грануле-матоз Вегенера и др.); сосудистыми

энцефалопатиями (болезнь Бинсвангера, микроангиопатическая подкорковая энцефалопатия); антифосфолипидным синдромом, инфекционными болезнями с первичным мультисистемным поражением (Лайм-боррелиоз, ВИЧ-инфекция, сифилис, бруцеллез, миелопатия при HTLV-1 инфекции и др.). Следует отметить, что при всех указанных заболеваниях признаки поражения нервной системы сочетаются с патологией других органов и систем.
Системное аутоиммунное заболевание, в том числе системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром и болезнь Шегрена могут проявляться в виде подострого миелита или, реже, ОН и должны исключаться у всех пациентов путем тщательного сбора анамнеза, обследования и проведения необходимых серологических исследований. Для РС нетипичны ГБ, судороги и психические нарушения. Это наиболее частые неврологические симптомы системных аутоиммунных заболеваний, особенно системной красной волчанки. Наличие симптома сухости слизистых в анамнезе, сыпь, язвы ротовой полости, артралгии, миалгии, синдром Рейно, алопеция, привычное невынашивание или тромбоз вен, а также наличие сетчатого ливедо, лимфоаденопатии или артрита особенно должно настораживать невролога в отношении возможности этих аутоиммунных заболеваний.

Аутоиммунный саркоидоз - хронический грануле-матоз неизвестной этиологии, может поражать ЦНС и проявляться в виде рецидивирующих неврологических симптомов, которые ошибочно могут приниматься за РС. Особенно подвержены ему афро-карибские или североевропейские популяции, причем пик начала заболевания приходится на возраст 20-40 лет, что совпадает с РС. Нейросаркоидоз обычно развивается в виде системного заболевания, чаще всего поражающего лимфатические узлы, легкие или кожу (узловатая эритема). В этих случаях визуализация [рентгенография грудной клетки, КТ грудной клетки или 18-фторо-деоксиглюзозо-позитронная эмиссионная томография всего тела] может помочь в локализации места биопсии для постановки гистологического диагноза. Очень редко нейросаркоидоз может давать осложнения со стороны ЦНС. Это заболевание бывает трудно дифференцировать с РС как на основе клиники, так и на основе радиологических данных. Накопление парамагнитного контраста в мягкой мозговой оболочке, как правило, отсутствующее при РС, обнаруживается примерно у 40% пациентов с нейросаркоидозом, а очаги в паренхиме могут давать постоянное контрастирование гадолинием на протяжении месяцев и даже дольше. У некоторых пациентов нейросаркоидоз может реагировать на стероиды, тогда диагноз проясняется только при тщательном клиническом и радиологическом наблюдении.

При дифференциальной диагностике с первичными дегенеративными заболеваниями нервной системы - семейным спастическим параличом (болезнь Штрюмпеля), болезнью Вильсона-Коновалова, различными типами атаксий, митохондриальной энцефалопатией и другими - помимо тщательного анализа клинических проявлений

учитывают семейный анамнез и особенности течения. В отличие от РС для них характерны либо очень относительно медленное прогрессирование, либо длительная стабилизация патологического процесса.

В отдельных случаях следует учитывать возможность заболеваний, обусловленных дисметаболическими процессами (адренолейкодистрофия, мета-хроматическая лейкодистрофия, суданофильная лейкодистрофия Мерцбахера-Пелицеуса, болезнь Александера, центральный понтинный миелинолиз, фуникулярный миелоз) и патологией позвоночника (мальформация Арнольда Киари). Сходная с РС картина возможна при токсических (после химиотерапии) и радиационных лейкоэнцефалопатиях.

15.1.9. Лечение

Основные направления лечения при РС - лечение острой фазы обострения, профилактика обострений и замедление прогрессирования патологического процесса, симптоматическая терапия и реабилитация.

15.1.9.1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Обострение - это период острых неврологических нарушений, которые длятся не менее 24 ч и не связаны ни с какими другими причинами, например инфекцией или изменением температуры тела. Кортикостероиды - это основа неотложного лечения обострений РС. Данные исследований показали, что кортикостероиды сокращают длительность обострения, но не оказывают влияния на функциональный исход. Кортикостероидная терапия, таким образом, остается для лечения пациентов с инвалидизирую-щими обострениями или пациентов, которым в силу профессиональной деятельности необходимо более быстрое восстановление функций, чем это происходит при естественном течении болезни.
Для купирования обострений РС наиболее целесообразной считают пульс-терапию метилпреднизоло-ном (по 1000 мг в/в в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в капельно в утренние часы ежедневно в течение 3-7 дней). Иногда при недостаточном эффекте после завершения пульс-терапии назначают метил-преднизолон (преднизолон) перорально по 1 мг/кг в сутки через день с постепенным снижением дозы в течение 1 мес. Перед началом лечения необходимо исключить противопоказания к использованию глю-кокортикоидов (в частности, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, СД). Необходима сопроводительная терапия (гастропротекторы, препараты калия). Возможно применение дексаметазона. Лечение следует проводить в стационаре (при нетяжелых обострениях - в дневном стационаре).

В ряде случаев при тяжелых обострениях и вторично-прогрессирующем течении РС используют дек-саметазон в пульс-дозах (с 32 или 16 мг постепенно снижая в 2 раза

раз в 2 дня). Реже используют препарат АКТГ тетракозактид по 1 мг внутримышечно, по 1 инъекции три дня подряд, а затем поддерживающая доза один раз в три дня 3-4 раза).

При тяжелом обострении и неэффективности пульс-терапии возможно проведение плазмафереза (3-5 сеансов) с заменой 1-1,5 л крови с введением после каждой манипуляции 500-1000 мг метилпред-низолона. При крайне тяжелых обострениях, болезни Марбурга возможно введение иммуносупрессоров - митоксантрона по 10-20 мг в/в капельно один раз в день.

Важнейшие направления патогенетической терапии - модулирование (изменение) течения РС, направленное на предотвращение обострений, стабилизация состояния, предотвращение трансформации в прогрессирующее течение при ремиттирующем варианте болезни, а также снижение частоты обострений и замедление темпа нарастания инвалидизации при вторично-прогрессирующем течении. Эти лекарственные средства получили единое название ПИТРС. В большей степени ПИТРС применяются у амбулаторных пациентов с ремиттирующим РС. У пациентов с прогрессирующими формами заболевания эффект от лечения меньше или не доказан. Хотя сейчас проводится ряд исследований ПИТРС при прогрессирующих формах РС. У пациентов с ремиттирующим РС доступные на сегодняшний день средства снижают частоту заболеваний и замедляют скорость накопления очагов на МРТ, но ни один вид терапии не продемонстрировал обратное развитие или существенное замедление прогрессирования РС спустя длительный промежуток времени. Первое решение, которое предстоит принять при лечении РС - это когда начинать и какой вид терапии выбрать. Пациенты с активной формой ремиттирующего РС, в принципе, должны получать лечение, и все больше и больше свидетельств говорит о том, что раннее начало лечения имеет ряд преимуществ перед отсроченным началом лечения.
Препаратами первой линии ПИТРС являются иммуномодуляторы, включающие интерфероны-β: интерферон β-1b для подкожного введения, интерферон β-1a для подкожного введения, интерферон β-1a для внутримышечного, глатирамера ацетат в дозировках 20 мг каждый день или 40 мг 3 раза в неделю, а также таблетированные препараты терифлуномид и диметилфумарат. Эти препараты изменяют иммунный баланс в направлении противовоспалительного ответа. К препаратам второй линии, обладающим определенными побочными эффектами, относят митоксантрон, натализумаб и финголимод.

ПИТРС первой линии, согласно клиническим исследованиям при РС, приводят к снижению частоты обострений на 33-38% за два года, и были зарегистрированы в большинстве стран для лечения пациентов с ремиттирующим РС, с двумя и более клинически значимыми обострениями за последние два года. Все иммуномодуляторы первой линии при длительном применении (годами) демонстрируют стабильно хороший эффект при ремиттирующем РС, особенно на ранних этапах болезни. Они

снижают частоту обострений, образование новых очагов на МРТ и общий объем очагового поражения мозга, замедляют скорость прогрессирования. При использовании β-интерферонов необходим контроль анализов крови (лейкоциты, тромбоциты) и функциональных проб печени (билирубин, АЛТ, АСТ) (в течение первых 6 мес терапии - 1 раз в месяц, затем 1 раз в 3 мес).

Интерферон β-1b и интерферон β-1a подкожно эффективны и при вторично-прогрессирующем РС с обострениями за счет снижения частоты экзацерба-ций и уменьшения выраженности воспалительных реакций по результатам МРТ. Почти у 35% пациентов, принимающих интерферон, через 6-18 мес лечения вырабатываются нейтрализующие антитела против препарата. Это может снизить эффективность лечения и является показанием к рассмотрению альтернативных вариантов лечения (другие препараты первой линии или препараты ПИТРС второй линии).
Иммуномодуляторы обычно хорошо переносятся и редко вызывают выраженные побочные эффекты. Тем не менее у ряда больных, как правило, в начале лечения β-интерферонами могут развиваться реакции местного и общего характера (чаще гриппопо-добный синдром), а также изменения со стороны печеночных проб. Для профилактики этих реакций важное значение имеет титрование дозы препарата (медленное ее повышение) и симптоматическая терапия (НПВС). Впрочем, при стойком сохранении патологических показателей АСТ и АЛТ, превышающих границы нормы более чем в 5 раз, лечение следует прекратить. На фоне применения глатирамера ацетата (20 мг каждый день или 40 мг 3 раза в неделю) иногда могут развиться состояния типа панических атак (необходима симптоматическая терапия), а также анафилактоидные реакции (лечение прекращают). При лечении терифлуномидом (14 мг/сут в таблетках) может развиваться истончение/потеря волос, что важно для молодых женщин. Также на фоне применения этого препарата нельзя планировать беременность (период полувыведения препарата составляет 6 мес), а в случае ее развития необходимо экстренное ускоренное выведение препарата (холе-стирамином*[9] или активированным углем в больших дозировках). Диметилфумарат (таблетки, 2 раза в день по 240 мг, начало с 120 мг 2 раза в день неделю, затем 240 мг 2 раза в день) может вызывать ощущения жжения (горения), а также гастроинтестинальные побочные эффекты. При использовании таблетированных препаратов также необходим контроль печеночных проб.

В 2012 г. для лечения рецидивирующих форм РС в США и Австралии, а с 2014 г. в России была одобрена к использованию схема приема терифлуномида по 14 мг 1 раз в сутки. Являясь печеночным метаболитом лефлуномида и признанным средством лечения ревматоидного артрита, терифлуномид избирательно и обратимо ингибирует митохондриальный фермент дигидрооротат дегидрогеназу (DHODH), необходимый для нового синтеза пиримидина в пролифе-рирующих лимфоцитах. Медленно делящиеся или «отдыхающие» клетки, которые зависят от пути утилизации отходов метаболизма

для синтеза пиримидина, в общем-то, остаются неповрежденными, что в большой степени обеспечивает иммунный надзор. По результатам III фазы клинических исследований терифлуномид в дозе 14 мг 1 раз в сутки сокращал среднегодовую частоту обострений РС на 31,5-36,3% по сравнению с плацебо и снижал риск стойкого (подтвержденного за более 12 нед) прогрессирования инвалидизации примерно на 25-30%. Терифлуномид также оказывал положительный эффект на данные МРТ, хотя и не показал замедления скорости атрофии мозга по сравнению с плацебо спустя 2 года. Наиболее частые побочные эффекты при приеме терифлуномида включают тошноту, диарею в первые месяцы лечения, истончение волос и бессимптомное, преходящее повышение уровня АЛТ (в первые 6 мес лечения необходимо ежемесячно контролировать уровень АЛАТ). Реже лечение может осложняться токсичностью в отношении периферических нервов, требующей прекращения лечения. Терифлуномид - это потенциальный тератоген, поэтому он противопоказан женщинам детородного возраста, не использующим надежную контрацепцию. У препарата длинный период полураспада (примерно 19 дней) и в случае незапланированной (или запланированной) беременности в период приема препарата, препарат необходимо быстро вывести из организма холести-рамином*[9] или активированным углем в больших дозировках.

Недавно в России был разрешен к применению диметилфумарат. Диметилфумарат принимается в дозировке по 240 мг 2 раза в сутки и является эффективным пероральным средством, показавшим себя перспективным и как препарат первой линии, и как препарат для эскалации терапии при РС. Несмотря на то что точный механизм действия пока неизвестен, диметилфумарат после превращения его в мономе-тилфумарат активирует путь метаболизма ядерного фактора 2 (родственного эритроидному фактору 2, Nrf2), при участии которого происходит защита от оксидантного стресса на клеточном уровне. Фазы III двух исследований показали, что диметилфумарат дает стабильное снижение среднегодовой частоты обострений примерно у 50% пациентов с ремитти-рующим РС. Объединенные данные этих двух исследований также показали значительное сокращение стойкого снижения прогрессирования инвалидиза-ции в течение 2 лет и снижение на 90% числа новых очагов с накоплением контраста на МРТ. При сравнении с глатирамера ацетатом клинические результаты оказались сходные. Наиболее распространенный побочный эффект - гиперемия, возникает почти у 40% пациентов, но часто развивается в первый месяц лечения и может смягчаться приемом диме-тилфумарата с пищей. Ацетилсалициловая кислота, принимаемая до начала лечения диметилфумаратом, тоже уменьшает степень гиперемии у пациентов со стойкими симптомами. Побочные эффекты со стороны ЖКТ обычно проходят самостоятельно и лечатся антидиарейными препаратами. Диметилфумарат снижает число лимфоцитов примерно на 30% и изредка может привести к более тяжелой лимфопении. Однако последние сообщения о возможной связи с этим видом лечения и ПМЛ (описаны уже 4 случая) на фоне

значительной лимфопении еще раз подчеркивают необходимость подтверждения долгосрочной безопасности препарата.

Показания для прекращения курса препаратов ПИТРС первой линии: частые обострения (являющиеся показанием к переходу ко второй линии терапии), продолжающееся нарастание инвалидности без обострений (указания на прогрессирующую стадию заболевания, для которой в настоящее время не существует эффективных ПИТРС); выявление нейтрализующих антител у пациентов, получающих лечение β-интерфероном; непереносимые побочные эффекты (например, стойкие гриппоподобные симптомы, проблемы, связанные с нежелательными побочными реакциями в местах инъекции, гатсроинтестинальные осложнения, связанные с приемом таблетированных препаратов, беременность). Для купирования возможных обострений РС в период проведения ПИТРС используют стандартные методы (глюкокортикоиды и плазмаферез).

При применении ПИТРС клиническую эффективность терапии оценивают не реже 1 раза в 3 мес. Желательно ежегодное проведение МРТ с парамагнитным контрастом. Очень редко у пациентов встречается боязнь иглы, они могут не переносить инъекционное лечение. Несмотря на отсутствие данных по долгосрочной безопасности в популяции больных РС, они, возможно, при таких показаниях предпочли бы выбрать пероральные препараты первой линии. Для некоторых пациентов было бы предпочтительным подкожное введение препаратов, но при этом необходимо было бы учитывать неудобство более частого введения дозы. Местные реакции (покраснение, отек) являются частыми проявлениями для всех подкожно вводимых ПИТРС.

При непереносимости β-интерферонов и глатира-мера ацетата, а также у беременных и детей допустимо использовать иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения в больших дозировках (ВВИГ), так как он снижает частоту обострений и замедляет прогрессирование инвалидизации. Проводить терапию можно только в стационарных условиях в специализированном неврологическом или реанимационном отделении. Режим дозирования зависит от тяжести заболевания, возраста, индивидуальной переносимости; разовая доза составляет в среднем 0,2-0,4 г/кг. Препарат вводят внутривенно 5 дней подряд или 1 раз в месяц на протяжении длительного времени (более 2 лет).
Препаратами второй линии ПИТРС сейчас являются натализумаб, финголимод. Натализумаб - это гуманизированное моноклональное антитело к α4-молекуле клеточной адгезии. Она связывается с α4, элементом α4β1-интегрина и предотвращает адгезию лейкоцитов к васкулярной молекуле клеточной адгезии-1 (VCAM-1) эндотелия, препятствующей миграции иммунных клеток в ЦНС. В связи с описанными случаями ПМЛ на фоне этого лечения препарат рекомендован в качестве монотерапии ремиттирую-щего РС лишь в случае неэффективности или непереносимости первой

линии терапии ПИТРС и только в рамках специальной программы управления рисками и после подписания пациентом информированного согласия. В России проведено два наблюдательных исследования по использованию натализумаба в повседневной практике. Показана высокая эффективность и хорошая переносимость препарата. Так как препарат назначался преимущественно больным без предшествующей иммуносупрессии и с отрицательным титром антител к JC-вирусу (причина ПМЛ), в России пока не зарегистрирован ни один случай ПМЛ при терапии натализумабом.

Натализумаб показан при высокоактивном, агрессивном течении ремиттирующего РС, обычно и с клинически выраженными обострениями, и с маркерами активности по данным свежих МРТ, например очагами с накоплением гадолиния или существенным увеличением общего объема T_2-очагов. Натализумаб продемонстрировал снижение среднегодовой частоты обострений на 68%, при сохранении риска прогрес-сирования инвалидизации в течение 24 нед по сравнению с 54% при применении плацебо. Натализумаб, который вводился в виде внутривенного введения по 300 мг 1 раз в месяц, эффективно снижает воспалительную демиелинизацию и изменил план лечения пациентов с быстро развивающимся заболеванием. К сожалению, ограниченная миграция лимфоцитов в ЦНС помимо всего прочего снижает нормальный иммуннологичекий надзор в ткани головного мозга и несет определенный риск развития ПМЛ, заболевания, вызванного реактивацией вируса JC, которое потенциально может привести к смертельному исходу. Существуют определенные механизмы оценки риска развития ПМЛ, основанные на наличии в анамнезе предшествующей иммуномупрессивной терапии (например, митоксантрона или азатиопри-на), длительности лечения натализумабом и серологических свидетельствах предшествующего контакта с условно патогенным вирусом JC. Стратификация риска ПМЛ по группам, основанное на статусе антител к JC-вирусу, предшествующем использовании иммуносупрессоров и длительности лечения ната-лизумабом. Показано, что наивысший риск >1/100 наблюдался у серопозитивных лиц (имеющих антитела к JC-вирусу), которые перед этим получали лечение иммуносупрессорами и на настоящий момент более 24 мес получают натализумаб.
У лиц, лечившихся натализумабом, с положительными анализами сыворотки крови на антитела к вирусу JC, МРТ головного мозга должно выполняться как минимум раз в 6 мес. У пациентов, прекративших лечение натализумабом из-за возросшего риска ПМЛ, терапевтический выбор ограничен, поскольку снижение активности лечения может привести к возврату активности РС. Введение натализумаба и мониторинг лечения весьма ограничены специализированными центрами и узкопрофильными врачами, специализирующимися на лечении РС.

Другой препарат из второй линии ПИТРС - финго-лимод, блокирует S1P1-рецептор, препятствуя выходу активированных Т-клеток из лимфоузлов. Это перераспределение лимфоцитов снижает миграцию патогенных воспалительных клеток в ЦНС.

Финголимод, помимо этого, связывается с S1P-рецепторами нейронов в ЦНС, хотя о понижающих эффектах этого взаимодействия пока известно мало. Финголимод - это был первый пероральный препарат, для лечения ремиттирующих форм РС, получивший лицензию на использование при РС и активно внедренный в поседневную работу неврологов. Клиническая эффективность финголимода изучалась в многоцентровых плацебо-контролируемых двойных слепых рандомизированных исследованиях (0,5 мг в день). При сравнении с плацебо на фоне курса финголимода частота обострений снижалась на 54%, около 70% пациентов не имели обострений заболевания, на 30% замедлялось прогрессирование инвалидности, по данным EDSS, почти у 90% пациентов на МРТ не отмечались активные очаги, накапливающие контраст. Препарат также замедляет прогрессирование атрофии мозга. Финголимод показал свою эффективность и при сравнении с плацебо, и при сравнении с низкодозным препаратом интерферон-β.

Основные вопросы, связанные с перспективой дальнейшего внедрения этого препарата в лечение РС, обусловлены спектром побочных эффектов. Это в первую очередь преходящая брадикардия и усиление атриовентрикулярной блокады во время начал курса финголимода (эффект первой дозы). Имеется пять типов S1P рецепторов, представленные в разных органах и тканях. Блокада этих рецепторов (особенно S1P1) приводит к системным эффектам, в том числе приводящим к брадикардии, атриовентрикулярной блокаде, усилению вентиляции легких, отеку макулы сетчатки. Кардиологические нежелательные эффекты особенно значимы в первые 6-12 ч после приема первой дозы препарата. В связи с этим разработан план управления рисками, включающий тщательный мониторинг состояния пациента с участием кардиолога в первые 6 ч после приема первой таблетки финголимода. Не рекомендуется назначение этого препарата пациентам с сердечно-сосудистыми и ЦВЗ в анамнезе, сочетание с другими препаратами, снижающими ЧСС, и определенными антиаритмиками. Мониторинг первой дозы должен проводиться минимум до утра следующего дня. Обязательные мероприятия при приеме первой дозы финголимода: измерить АД и ЧСС пациента, а также оценить функцию сердца при помощи ЭКГ, после приема первой дозы необходимо измерять АД и ЧСС у пациента каждый час на протяжении 6 ч. Также на фоне курса финголимода имеется риск активации инфекций, в том числе герпетической. В первом исследовании III фазы в двух случаях на фоне курса препарата в большой дозировке был зарегистрирован летальный исход из-за тяжелой диссеминированной герпетической инфекции и герпетического энцефалита. Поэтому необходимо наличие вакцинации против ветрянки в анамнезе. Во время курса необходим тщательный контроль уровня ферментов печени. В неских случаях описан отек макулы.

Таким образом, перед началом курса финголи-мода, помимо полного неврологического осмотра, обязательным является развернутый общий клинический

анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза), анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ и холтеров-ское мониторирование по показаниям, офтальмологическое обследование. Первая доза финголимода должна назначаться в лечебном учреждении под контролем лечащего врача с возможностью наблюдения за пациентом не менее 6 ч, то есть в стационаре. Рекомендуемая доза препарата - одна капсула 0,5 мг внутрь 1 раз в сутки. Первую дозу препарата желательно принять до 12:00 дня под контролем лечащего врача в связи с необходимостью последующего 6-часового наблюдения. Перед приемом препарата и затем каждый час в течение первых 6 ч проводится мониторирование ЭКГ и АД.

При развитии симптомов брадикардии пациент должен быть оставлен под наблюдением врача в лечебном учреждении более 6 ч до разрешения данной ситуации, обязательно проконсультирован кардиологом, совместно с которым назначается необходимая терапия. Пациента следует предупредить о том, что если в течение 24 ч на фоне первой дозы он почувствует признаки брадикардии, то должен сообщить об этом врачу. При возникновении клинических симптомов брадикардии в течение 24 ч на фоне первой дозы рекомендуется 6-часовое наблюдение после приема 2-й дозы. Повторное 6-часовое наблюдение после приема препарата может потребоваться также при перерыве в лечении более 2 нед. Женщины детородного возраста должны быть инструктированы о необходимости соблюдать адекватные методы контрацепции 2 мес после последней дозы ФЛ. Если препарат прекращался на период более 14 дней, при повторном назначении терапии нужно соблюдать все инструкции, как при применении первой дозы.
Недавно у нескольких больных с выраженной лим-фопенией (без предшествующей терапии натализу-мабом) зарегистрированы случаи ПМЛ, что требует дополнительного анализа. Терапия финголимодом, как и натализумабом, должна назначаться и контролироваться квалифицированными неврологами, имеющими опыт в диагностике и лечении РС.

При неэффективности иммуномодуляторов используются иммуносупрессоры, главным образом миток-сантрон. Препарат применяют из расчета 5-12 мг/м^2 поверхности тела 1 раз в 3 мес (как правило 20 мг, допустимая кумулятивная доза 80 мг). При этом замедляется прогрессирование вторично-прогреди-ентного РС как с обострениями, так и без таковых, препарат также показан при злокачественном течении при ремиттирующей форме. Функция сердца исследуется через каждые 6 мес. При снижении сердечного выброса менее 50% митоксантрон отменяют; клинические и биохимические анализы крови проводятся 1 раз в 3 мес. Основное ограничение для использования митоксантрона - существенное повышение риска лейкемий, которое составляет 1 на 100 пролеченных и возрастает при превышении кумулятивной дозы препарата выше 80 мг. Циклофосфамид применяется у пациентов с высоко активным

ремитирующим РС, при неэффективности ПИТРС и редко у пациентов с прогрессирующим заболеванием и признаками продолжающегося воспаления либо в виде наслоения обострений, либо активности на МРТ (накопление парамагнитного контраста или увеличение объема T_2-очагов). Циклофосфамид в дозировке 800-1000 мг, в/в, 1 раз в месяц, является основой неотложного лечения в резистентных случаях.

В настоящее время используют две тактики ведения больных РС - эскалацию и индукцию. Для пациентов с легкой и умеренной степенью активности заболевания была предложена тактика эскалации лечения, в сочетании с хорошо переносимой традиционной ПИТРС. Неполный клинический или радиологический ответ на лечение должен повлечь за собой принятие решения о переходе к терапии второй линии, от которой ожидается большая эффективность. При легкой степени РС большинство неврологов назначают традиционную терапию относительно безопасными препаратами ПИТРС, такими как интерферон-β или глатирамера ацетат, и повышают терапию до более эффективной у пациентов с продолжающимися проявлениями значительной клинической или МРТ-активности заболевания. Добавление пероральной терапии к арсеналу препаратов для РС расширило выбор средств ПИТРС, особенно у пациентов с умеренно выраженным заболеванием. Возрастающая роль этих средств при умеренно выраженном РС очевидна, но будет зависеть от наличия положительных среднесрочных и долгосрочных данных по эффективности. У пациентов с тяжелым или высокоактивным РС, натализумаб и финголимод могут быть правильным выбором, особенно когда традиционные средства не дают эффекта. Поскольку место алемтузумаба еще не до конца выяснено, его было бы предпочтительней использовать у пациентов с тяжелым рецидивирующим заболеванием, особенно у тех, кто продолжает проявлять признаки выраженной активности заболевания, несмотря на натали-зумаб, или у лиц с тройным риском развития ПМЛ. На выбор лечения при ремиттирующем РС могут влиять не только эффективность и безопасность, но и другие соображения, например соматическое состояние пациента и категорическое личное предпочтение пероральных препаратов. При РС также используют препараты, эффективность которых специально не исследовалась, но вероятна по аналогии с другими патологическими процессами (антиоксиданты, вазоактивные средства, витамины группы С и В, ноотропы и др.).

В редких случаях, при неэффективности препаратов первой и второй линии используется аутоло-гичная трансплантация клеток костного мозга (как терапия отчаяния). При использовании этого метода при злокачественном РС возможно добиться ремиссии на длительное время (от нескольких месяцев до нескольких лет), но даже при самом тщательном выполнении процедур сохраняется риск летальных исходов, связанных именно с использованием этого метода. Трансплантация аутологичных гемопоэтиче-ских стволовых клеток - это, по сути, способ «перезагрузки» иммунной системы путем удаления костного мозга и замещения его собственными

кроветворными стволовыми клетками из костного мозга. При отсутствии III фазы рандомизированных контролируемых исследований аутологичных гемопоэтических стволовых клеток предшетвующие исследования РС показали сокращение почти на 90% частоты обострений по сравнению с уровнем до начала лечения. Сообщалось также о крайне позитивных результатах при использовании аутологичных гемопоэтических стволовых клеток по данным МРТ. Впечатляющая клиническая и радиологическая эффективность у пациентов с тяжелым активным заболеванием является расплатой за значительный риск заболеваемости и смертности, в большой степени связанной с интенсивностью схем химиотерапии (1-3% в специализированных подразделениях). В настоящее время этот метод обычно используется для пациентов с агрессивным заболеванием, не отреагировавших на другие виды лечения. Нет данных о том, будет ли эффективна иммуно-аблятивная терапия при постепенно прогрессирующих формах РС. Только начинаются международные многоцентровые клинические исследования, которые должны помочь определить популяцию пациентов, у которых анализ соотношения рисков/пользы склоняется в сторону данного метода лечения.

15.1.9.2. СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Симптоматическая терапия направлена на купирование или ослабление основных появлений РС, таких как хроническая усталость, спастичность, тремор, психопатологические симптомы, тазовые нарушения, пароксизмальные состояния, головокружения, боли.

Хроническую усталость отмечают приблизительно у 80% больных. Физиологические основы утомляемости (хронической усталости) еще до конца не установлены. На клеточном уровне утомляемость может быть обусловлена потребностью дополнительной энергии для передачи импульсов по демиелинизированным волокнам, без поддержки сальтаторным проведением. Утомляемость - это частый симптом при обострениях, но она может развиваться независимо от клинических и МРТ-маркеров или активности заболевания. Для ее купирования используют амантадин, некоторые антидепрессанты (флуоксетин), а также средства, оказывающие стимулирующее действие на ЦНС (аминокислотные и пептидные препараты).

Нарушения походки возникают у 80% лиц с РС в пределах 10-15 лет с момента диагностики, поэтому многим понадобится помощь в поддержании мобильности. Утрата способности ходить - это большой стресс, и важным аспектом работы с такими пациентами является обеспечение помощи при ходьбе и соответствующая физиотерапия для поддержания способности к самостоятельному передвижению. Предсказать степень восстановления после спиналь-ных обострений, нарушающих мобильность, трудно.

Спастичность - это серьезный источник дискомфорта и инвалидизации лиц с РС. Необходимо адекватное лечение в специализированных стационарах с привлечением неврологов, реабилитологов, физиотерапевтов и медико-социальных работников. Для уменьшения спастичности используют баклофен, тизанидин, толперизон, габапентин. Спастичность нередко является локальной проблемой, в то время как миорелаксанты оказывают системный эффект. В этой ситуации паретичные мышцы могут чрезмерно расслабиться и общий эффект может усилить двигательный неврологический дефицит. Для профилактики этого состояния используют титрование дозы. Кроме того, они могут вызывать седацию, ухудшение речи, нарушения глотания и симптомы со стороны мочевого пузыря, при этом редко приводя к нарушению функции печени.
В случае спастичности, выраженной преимущественно в одной или нескольких группах мышц, в условиях стационара используют местные инъекции ботулинического токсина. Также показаны гимнастика, массаж, нервно-мышечная электростимуляция, тренинг с помощью БОС. При стойкой спастичности, особенно поражающей нижние конечности, может потребоваться более радикальная тактика. Она включает инвазивные методы, такие как непосредственное введение лекарств в интратекальное пространство (интратекальная баклофеновая помпа).

Физиотерапевтическая реабилитация может уменьшить слабость мышц, спастичность и улучшить общее самочувствие, особенно на фоне декомпенсации, связанной с обострениями или сопутствующими заболеваниями. Мультидисциплинарный подход особенно важен, когда речь идет о мобильности, спастичности, уменьшении боли и недержании мочи. Должная адаптация к домашней обстановке на поздних стадиях РС может максимально сохранить функции и самостоятельность пациента. Необходимо правильно и своевременно использовать вспомогательные приспособления для ходьбы. Традиционно к ним относятся трости, костыли и инвалидные кресла. Индивидуальные ортезы (фиксированные или мобильные шины, повязка Диктуса для голеностопа) могут механически корректировать свисающую стопу, а функциональная электростимуляция играет большую роль в сохранении походки.

При РС отмечают главным образом постуральный и интенционный тремор. В первом случае используются неселективные β-адреноблокаторы (пропрано-лол), а также барбитураты (фенобарбитал), во втором - клоназепам, карбамазепин и иногда изониазид. При отсутствии эффекта от лекарственных препаратов, особенно при треморе, обусловленном поражением зубчато-красноядерных путей, предпринимались попытки стереотаксической таламотомии вентролате-рального ядра с положительным результатом.
Эмоциональные расстройства, особенно депрессия, чрезвычайно распространены при РС. Некоторые исследования оценивают ее на уровне 40%. Сопутствующие эмоциональные расстройства у пациентов с РС могут оказывать серьезное влияние и на физическую, и на когнитивную активность и должны подвергаться интенсивному

лечению в совокупности с программой поведенческой терапии и физическими упражнениями. Наиболее частые психопатологические синдромы при РС - депрессия и тревога, которые хорошо купируется трициклическими антидепрессантами (амитриптилином) и серотонинерги-ческими препаратами. Следует иметь в виду, что при наличии даже легкой задержки мочеиспускания амитриптиллин может ее значительно усилить. В этом плане некоторое преимущество имеют препараты, селективно тормозящие обратный захват серотонина (сертралин, флуоксетин, циталопрам и др.). В ряде случаев эффективна психотерапия. При остром психозе лечение необходимо проводить в психиатрическом стационаре. При насильственном смехе и плаче эффективен амитриптилин, в отдельных случаях - леводопа. Реже на фоне конгитивных нарушений наблюдается эйфория с недооценкой тяжести своего состояния.

Тазовые нарушения при РС в основном обусловлены изменением характера мочеиспускания. Лечение проводят совместно с урологом. Терапия зависит от типа расстройств (нарушения удержания мочи или затруднения опорожнения мочевого пузыря либо их комбинация). В первом случае используют анти-холинергические препараты (оксибутинин, толтеро-дин), антагонисты кальциевых каналов (нифедипин), некоторые трициклические антидепрессанты (ими-прамин), десмопрессин, во втором - миорелаксанты (баклофен, тизанидин, диазепам), холинергические средства (карбахол), стимуляторы сократительной активности детрузора мочевого пузыря (неостигми-на метилсульфат), симпатолитические препараты, а также интермиттирующую катетеризацию или в крайнем случае цистостомию. При комбинированном нарушении функции мочевого пузыря используют препараты, воздействующие на различные механизмы их регуляции (тамсулозин и др.). Исследования нарушения функции мочевого пузыря при РС включают выявление сопутствующей инфекции мочеполового тракта, определение остаточного объема мочи, исследования уродинамики. Ключевым пунктом в лечении этого состояния прежде всего является установление достаточного опорожнения мочевого пузыря. У пациентов со значительным остаточным объемом мочи (более 100 мл) первой лечебной тактикой является интермиттирующая катетеризация мочевого пузыря. Обычно больных обучают этому методу, но физические факторы, такие как нарушение функции верхних конечностей (слабость или плохая координация) или значительная спастичность нижних конечностей (спазм приводящих мышц) могут стать серьезным препятствием. В таких случаях может понадобиться введение постоянного катетера (уретрального или лучше надлобкового). Всем пациентам следует рекомендовать адекватное употребление жидкости. Десмопрессин по 10-20 мкг на ночь помогает пациентам с энурезом и недержанием мочи. Кроме того, необходимо не допускать избыточного приема жидкости. Всем пациентам, не реагирующим на антихолинергическую терапию, необходима консультация уролога. Стандартные уродинамические исследования могут указывать на более серьезные нарушения

функции мочевого пузыря. Если учащенное мочеиспускание и императивные позывы трудно поддаются лечению, при небольшом объеме остаточной мочи могут быть эффективными инъекции ботулинического токсина А через цистоскоп в мышцу детрузор. Ботулиновый токсин тормозит высвобождение нейротрансмиттеров и обратимо снижает мышечную сократимость. Регенерация занимает от 5 до 9 мес, поэтому могут понадобиться повторные инъекции. Наиболее серьезные потенциальные нежелательные явления - это гипотония детрузора и задержка мочи.

При сексуальной дисфункции рекомендуют препараты типа силденафила, адекватную психокоррекцию. В случае запоров - максимально возможную двигательную активность, коррекцию диеты, слабительные, периодические очистительные клизмы. Проблемы, связанные с мочевым пузырем и кишечником, могут развиться на фоне обострения РС, поэтому лечение обострения может иногда за короткий промежуток уменьшать дисфункцию сфинктера. Тем не менее кишечные и особенно пузырные симптомы (частое мочеиспускание, императивные позывы, ургентное недержание) при РС могут стать стойкими и хроническими. Для коррекции этих нарушений часто требуется мультидисциплинарное лечение при участии неврологов, врачей общего профиля, урологов, гастроэнтерологов, других специалистов и медицинских сестер.

Для купирования пароксизмальных симптомов препаратом выбора считают карбамазепин, возможно назначение других антиконвульсантов (фенитоина) или барбитуратов. У больных с головокружениями хороший эффект отмечают при использовании бетагистина. Для снятия или облегчения боли назначают НПВС (парацетамол, ибупрофен), трицикли-ческие антидепрессанты (амитриптилин), карбама-зепин, миорелаксанты. Частым острым проявлением РС является невралгия тройничного нерва, которая клинически неотличима от идиопатического аналога. Обычно она связана с небольшим очагом воспалительной демиелинизации в области выхода корешка пятой пары ЧН из ствола мозга с одноименной стороны. Невралгия тройничного нерва при РС обычно поддается лечению карбамазепином; препараты второй линии включают габапентин, прегабалин, ламотриджин и баклофен. Положительный эффект дают и трициклические антидепрессанты, например амитриптилин и нортриптилин. Редко невралгия тройничного нерва при РС приобретает стойкий или рецидивирующий характер, и при неэффективности медикаментозной терапии может понадобиться осмотр нейрохирурга для принятия решения о местном хирургическом лечении.
Тонические судороги, которые могут быть достаточно тяжелыми и послужить причиной инвалидиза-ции, как правило, развиваются у пациентов с очагами демиелинизации в шейном отделе спинного мозга или продолговатом мозге. Этот феномен может быть объяснен эфатической перекрестной передачей между гипервозбудимыми демиелинизированными аксонами в остром очаге РС. Симптом Лермитта - это ощущения, подобные электрическому разряду вдоль позвоночника

и/или конечностей, связанные со сгибанием (разгибанием, наклоном) шеи, которые могут быть очень мучительными. Считается, что эти явления имеют сходную патофизиологию. Оба симптома, как правило, быстро реагируют на тот же спектр медикаментозной терапии, которая используется при невралгии тройничного нерва, в частности карбама-зепин. Острые жгучие/дизестетические (спинотала-мические) боли иногда сопровождают обострения РС. Эта боль может носить корешковый характер, но часто бывает диффузной и обычно поражает нижние конечности. Уменьшить такие боли могут и антикон-вульсанты, и трициклические антидепрессанты. При этих показаниях более современные антидепрессанты, такие как дулоксетин, избирательный ингибитор обратного захвата серотонина, может быть особенно эффективным. Все эти препараты сокращают центральную передачу болевых импульсов либо посредством блокирования ионных каналов (ламотриджин, кабамазепин) и повышении тормозящих влияний на болевые проводящие пути (габапентин, прегабалин), либо изменяя соотношение нейротрансмиттеров в пользу подавления боли (амитриптилин, нортрип-тилин, дулоксетин). При хронической боли может помочь мультидисциплинарный подход к лечению совместно со специалистами по боли, использующими немедикаментозные методы. К ним относятся психотерапия, иглоукалывание и чрезкожная нейро-стимуляция.

15.1.10. Профилактика

Методов первичной профилактики РС не существует. Вторичная профилактика подразумевает предупреждение обострений и замедление темпов прогрессирования патологического процесса. Эту задачу в известной степени выполняет длительная иммуномодулирующая терапия. Определенный профилактический потенциал имеют и мероприятия по предупреждению у больных инфекций, интоксикаций и переутомления, а также повторные курсы (весной и осенью) витаминов D и группы В и биостимуляторов, отказ от курения. Бальнеотерапия и грязелечение противопоказаны. Санаторно-курортное лечение общеукрепляющего типа может быть рекомендовано на начальных стадиях заболевания в климатической зоне проживания пациентов.

15.1.11. Рекомендации пациенту

Важным разделом в проблеме РС на всех этапах болезни, особенно в период дебюта, является постоянная работа с больным и его родственниками. Важно информировать пациента о необходимости постоянного наблюдения врача, особенно в случае проведения длительной иммуномодулирующей терапии ПИТРС, а также о недопустимости самолечения. Пациенту важно осознать необходимое сосуществование с болезнью, то есть установить для себя новые приоритеты в жизни, что помогает ему сохранить или найти свое место и обществе. При этом больной должен стремиться к сохранению максимальной активности во всех областях

жизнедеятельности в соответствии со своими возможностями. Желательно избегать психологических стрессов, маскимально долго сохранять работу.

Следует избегать инсоляций и перегреваний, в частности посещений бани, а также контактов с больными простудными заболеваниями и переохлаждений. Нельзя долго находиться под прямыми солнечными лучами. По эпидемиологическим показаниям следует проводить соответствующие прививки. Пищевой рацион больных должен включать достаточное количество овощей и фруктов, желательно ограничить высококалорийную и жирную пищу; последнее особенно важно в период лечения глюкокортикоидами, когда также необходимо повысить потребление калия и снизить количество натрия.

Важен вопрос о возможности беременности при РС. В случае обращения по этому вопросу беременной при ее желании иметь ребенка этот вопрос следует решать положительно, поскольку риск развитии обострения болезни примерно одинаков после нормальных родов или вслед за медицинским абортом. При планируемой беременности невролог должен учитывать не только характер течения болезни, но и возможность помощи со стороны родственников по уходу за ребенком, обеспеченность жильем и др.

Правильное формирование отношения к болезни, психологического настроя имеет огромное влияние не только на качество жизни пациентов с РС, но и на течение заболевания в последующем. Важно с самого начала сформировать сознательное, спокойное, рассудительное отношение пациента и его ближайших родственников к факту болезни с пониманием возможности современной медицины. Важно не вытеснять из сознания этот факт, а внести соответствующие изменения в стиль жизни. При сознательном отношении к болезни больной стремится максимально улучшить свое состояние. Кроме того, при таком подходе больной не окажется совершенно неподготовленным, сталкиваясь с определенными ситуациями, влияние которых на течение болезни неизвестно. Чем увереннее он научится обходиться со своей болезнью, тем меньше страхов будет испытывать. Это чрезвычайно важно, так как напряженное душевное состояние, вызванное страхом, депрессией, тревогой, отрицательно влияет на течение РС: в результате тесной связи состояния психики с функциями иммунной и нервной систем уже проявившиеся симптомы могут усугубиться.

Депрессия и тревога являются сильными факторами, достоверно способствующими активному, неблагоприятному течению РС. Поэтому необходимо уделять максимальное внимание коррекции этих состояний, добиваться позитивного настроя у пациентов. Общества больных РС многих стран уделяют огромное внимание созданию оптимальной психологической обстановки вокруг пациента и использованию всех методов адаптации и обучения пациентов умению не только жить с болезнью, но и сохранять максимально возможную социальную активность, круг

общения, преодолеть влияние болезни, не оставляя пациентов один на один с недугом, предупреждая развитие тревожно-депрессивных состояний. С самого начала заболевания очень важно выработать позитивное отношение к ситуации - научиться жить с болезнью. Правильный психологический настрой - залог успешного лечения любого заболевания, в том числе и РС. Диагноз РС требует наблюдения у врачей, регулярного приема лекарственных средств. Необходимо внести упорядоченность в вашу жизнь, беречь позитивные эмоции. В ряде исследований показано, что хронический психоэмоциональный стресс и депрессия являются одними из самых сильных факторов, помимо инфекций, провоцирующих развитие обострений РС.

15.1.12. Прогноз

Прогноз в отношении жизни при РС, как правило, благоприятный. При острых бульбарных нарушениях иногда возможен летальный исход, но при адекватном лечении основного заболевания и своевременных реанимационных мероприятиях, включая ИВЛ, этот риск можно свести к минимуму.

Инвалидность большинства больных при естественном течении РС наступает в течение первых 10-15 лет от начала болезни, хотя нередко пациенты могут довольно долго сохранять трудоспособность, особенно на фоне использования новых иммуномодулирующих препаратов из группы ПИТРС.

Список литературы

1. Бойко А.Н., Быкова О.В., Маслова О.И. и др. Рассеянный склероз у детей (данные литературы и результаты собственных клинико-томографических и иммуногенетических исследований) // Рос. педиатр. журн. 2001. № 1. С. 26-30.

2. Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Демина Т.Л. и др. Опыт длительного использования Бетаферона и Копаксона в повседневной практике неврологов результаты 5-летнего лечения больных рассеянным склерозом в Московском городском центре рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиатр. 2007. Т. 107, № 4 (2). С. 84-94.

3. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Быкова О.В. и др. Сравнение эффективности и переносимости бета-интерферона-1а для внутримышечного использования у взрослых и подростков с ремиттирующим рассеянным склерозом // Журн. неврол. и психиатр. 2012. № 2 (2). С. 98-10.

4. Бойко А.Н., Давыдовская М.Ф., Демина Т.Л. и др. Эффективность и переносимость глатирамера ацетата (копаксона) при длительном использовании: 10-летний опыт Московского городского центра рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиатр. 2012. № 2 (2). С. 86-92.

5. Бойко А.Н., Бойко О.В., Гусев Е.И. Выбор оптимального препарата патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы // Журн. неврол. и психиатр. 2014. № 10 (2). С. 77-91.

6. Бойко А.Н., Евдошенко Е.П., Воробьева О.В., You X. и др. Проспективное, открытое, нерандомизированное клиническое исследование безопасности и эффективности терапии натализумабом (тизабри) в течение одного года у российской популяции пациентов с рецидивиру-юще-ремиттирующим рассеянным склерозом // Журн. неврол. и психиатр. 2015. Т. 115, № 8 (2). С. 25-35.

7. Бойко А.Н. Выбор оптимального препарата для лечения рассеянного склероза // Мед. совет. 2015. № 5. С. 78-86.

8. Бойко А.Н., Гусева М.Е., Сиверцева С.А. Немедикаментозные методы лечения и образ жизни при рассеянном склерозе. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 239 с.

9. Борисова НА, Качемаев В.П. Экологические ситуации и демиелинизирующие заболевания // Материалы Пленума Правления Российского общества неврологов. Иркутск, 1992. С. 37-38.

10. Быкова О.В., Бойко А.Н., Маслова О.И. Внутривенное применение иммуноглобулинов класса G в неврологии (обзор литературы и собственные наблюдения) // Неврол. журн. 2000. № 5. С. 32-39.

11. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Смирнова Н.Ф., Демина Т.Л. Факторы риска развития рассеянного склероза в Московской популяции. I. Экзогенные факторы риска // Журн. неврол. и психиатр. 1999. Т. 99, № 5. С. 32-40.

12. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Демина Т.Л. и др. Факторы риска развития рассеянного склероза в Московской популяции. II. Сочетание экзогенных и наследственных факторов // Журн. неврол. и психиатр. 1999. Т. 99, № 6. С. 47-52.

13. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Судомоина М.А., Фаворова О.О. Клиническая генетика рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиатр. 2001. Т. 101, № 9. С. 61-68.

14. Гусев Е.И., Завалишин И.А.. Бойко А.Н., Хорошилова Н.Л. и др. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в России // Журн. неврол. и психиатр. 2002. Спец. вып. Рассеянный склероз. С. 3-6.

15. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Завалишин И.А., Батышева Т.Т. и др. Эпидемиологические исследования рассеянного склероза. Методические рекомендации МЗ РФ № 2003/82. М., 2003. 80 с.

16. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д. Рассеянный склероз (справочник терминов). М.: Здоровье человека, 2015. 437 с.

17. Захарова М.Н., Логунов Д.Ю., Кочергин И.А., Бакулин И.С., Эндогенные ретровирусы: от фундаментальных исследований к этиотропной терапии рассеянного склероза // Анналы неврол. 2015. № 9. С. 49-53.

18. Попова Е.В., Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Бойко О.В. и др. Натализумаб в терапии рассеянного склероза. Опыт применения в Московском городском центре рассеянного склероза // Мед. совет. 2014. № 10. С. 52-54.

19. Попова Е.В., Коробко Д.С., Булатова Е.В., Мельникова А.А. и др. Ретроспективный анализ влияния беременности на течение рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиатр. 2015. Т. 115, № 8 (2). С. 18-21.

20. Рекомендации Всероссийского общества неврологов для проведения курса лечения препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиатр. 2009. Т. 109, № 7 (2). С. 129-134.

21. Сидоренко Т.В., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Приверженность к длительному лечению препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС) // Журн. неврол. и психиатр. 2009. Т. 109, № 7 (2). С. 107113.

22. Сидоренко Т.В., Кольяк Е.В., Бойко А.Н. Натализумаб: новый препарат для лечения рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиатр. 2009. № 7 (2). С. 122-128.

23. Сидоренко Т.В., Бойко А.Н. Приверженность к длительной терапии глатирамера ацетатом при рассеянном склерозе // Неврол. вестн. 2010, Т. XLII, вып. 1. С. 102-109.

24. Спирин Н.Н., Качура Д.А., Качура А.Н., Бойко А.Н. Влияние экологических факторов на заболеваемость и распространенность рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиатр. 2003. Спец. вып. № 2. Рассеянный склероз. С. 111-113.

25. Фаворова О.О., Башинская В.В., Кулакова О.Г., Фаворов А.В. и др. Полногеномный поиск ассоциаций как метод анализа генетической архитектуры полигенных заболеваний (на примере рассеянного склероза) // Молекулярная биология. 2014. Т. 48, № 4. С. 573-586.

26. Шмитд Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: Медицина 2003.

27. Abdeen H., Heggarty S., Hawkins S.A. et al. Mapping candidate non-MHC susceptibility regions to multiple sclerosis // Genes Immun. 2006. Vol. 7. P. 494-502.

28. Achiron A., Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2003. Vol. 74. P. 443-447.

29. Aharoni R., Saada R., Eilam R. et al. Oral treatment with laquinimod augments regulatory T-cells and brain-derived neurotrophic factor expression and reduces injury in the CNS of mice with experimental autoimmune encephalomyelitis // J. Neuroimmunol. 2012. Vol. 251. P. 14-24.

30. Amato M.P., Ponziani G., Siracusa G., Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years // Arch. Neurol. 2001. Vol. 58. P. 1602-1610.

31. Angelucci F., Batocchi A.P., Caggiula M. et al. In vivo effects of mitoxantrone on the production of proand antiinflammatory cytokines by peripheral blood mononuclear cells of secondary progressive multiple sclerosis patients // Neuroimmunomodulation. 2006. Vol. 13. P. 76-81.

32. Apak R.A., Anlar B., Saatci I. A case of relapsing acute disseminated encephalomyelitis with high dose corticosteroid treatment // Brain Dev. 1999. Vol. 21. P. 279-282.

33. Appell R.A., Sand P., Dmochowski R., Anderson R. et al. Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT Study // Mayo Clin. Proc.2001. Vol. 76. P. 358-363.

34. Arnon R., Aharoni R. Neurogenesis and neuroprotection in the CNS - fundamental elements in the effect of Glatiramer acetate on treatment of autoimmune neurological disorders // Mol. Neurobiol. 2007. Vol. 36. P. 245-253.

35. Ascherio A., Munger K.L., Lunemann J.D. The initiation and prevention of multiple sclerosis // Nat. Rev. Neurol. 2012. Vol. 8. P. 602-612.

36. Bachmann K., Burkhardt D., Schreiter I. et al. Thymectomy is more effective than conservative treatment for myasthenia gravis regarding outcome and clinical improvement // Surgery. 2009. Vol. 145. P. 392-398.

37. Barkhof F., Filippi M., Miller D.H. et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis // Brain. 1997. Vol. 120. P. 2059-2069.

38. Barnett M.H., Prineas J.W. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion // Ann. Neurol. 2004. Vol. 55. P. 458-468.

39. Ben Smail D., Peskine A., Roche N. et al. Intrathecal baclofen for treatment of spasticity of multiple sclerosis patients // Mult. Scler. 2006. Vol. 12. P. 101-103.

40. Bertolotto A., Malucchi S., Sala A., Orefice G. et al. Differential effects of three interferon betas on neutralising antibodies in patients with multiple sclerosis: a follow up study in an independent laboratory // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2002. Vol. 73. P. 148-153.

41. Beydoun A., Kutluay E. Oxcarbazepine // Expert Opin. Pharmacother. 2002. Vol. 3. P. 59-71.

42. Bible E. Pain: Comorbidity of neuropathic pain and migraine in patients with multiple sclerosis // Nat. Rev. Neurol. 2013. Vol. 9. P. 544-548.

43. Bielekova B., Richert N., Howard T. et al. Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon beta // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101. P. 8705-8708.

44. Bloomgren G., Richman S., Hotermans C. et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. P. 1870-1880.

45. Boiko A., Deomina T., Gusev E., Favorova O. et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Russia and other countries of the former Soviet Union: investigations of environmental and genetic factors // Acta Neurol. Scand, 1995. Vol. 91, N 161. Suppl. P. 71-76.

46. Boiko A.N., Guseva M.E., Guseva M.R. et al. Clinicoimmunogenetic characteristics of multiple sclerosis with optic neuritis in children // J. Neurovirol. 2000. Suppl. 2. P. 152-155.

47. Boiko A.N., Kesselring J., Paty D.W. et al. Multiple sclerosis and public health. Educational and management implications. World Health Organization, Department of Mental Health // Neuroscience and Neurological Disorders. 1999. N 2. P. 1-11.

48. Boiko A.N., Vorobeychik G., Paty D. et al. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study // Neurology. 2002. Vol. 59. P. 1006-1010.

49. Boiko A.N. Guidelines for a clinical database for case-control studies in multiple sclerosis research. The epidemiologic study of exogenous factors in the etiology of multiple sclerosis / eds T. Riise, C. Wolfson // Neurology. 1997. Vol. 49, N 2. Suppl. 2. P. 81.

50. Boiko A.N. Multiple sclerosis prevalence in Russia and other countries of the former USSR // Multiple Sclerosis in Europe. An Epidemiological Update / eds W. Firnhaber, K. Lauer. Leuchtturm-Verlag/LTV Press, 1994. P. 219-230.

51. Booth D.R., Arthur A.T., Teutsch S.M. et al.; The Southern MS Genetics Consortium. Gene expression and genotyping studies implicate the interleukin 7 receptor in the pathogenesis of primary progressive multiple sclerosis // J. Mol. Med. 2005. Vol. 83. P. 822-830.

52. Boyko A.N. on behalf of the CAMMS223 Study Group: Alemtuzumabs durable efficacy in multiple sclerosis four years after last treatment cycle // Multiple Sclerosis. 2011. Vol. 17, suppl. 10. P. 419.

53. Boyko A.N., Arnold D., Cohen J., Coles A.J. et al.; on behalf of the CARE-MS II Investigators. Alemtuzumab-associated infusion reactions in CARE-MS II // Eur. J. Neurology. 2012. Vol. 19, suppl. 1. P. 715-717.

54. Boyko A.N., Wray S., Braley T.J., Margolin D.H., Kasten L. Administration of alemtuzumab on nonconsecutive days does not impact lymphocytes depletion, infusion-associated reactions or efficacy // Eur. J. Neurol. 2015. Vol. 22, Suppl. 1. P. 616.

55. Boyko A.N. Clinical effects and tolerability of high-dose, high-frequency recombinant interferon β-1a in patients with multiple sclerosis: maximizing therapy through long-term adherence // Expert Opin. Biol. Ther. 2010. Vol. 10. P. 653-666.

56. Bozic C., Richman S., Plavina T. et al. Anti-John Cunnigham virus antibody prevalence in multiple sclerosis patients: baseline results of STRATIFY-1 // Ann. Neurol. 2011. Vol. 70. P. 742-750.

57. Brassat D., Motsinger A.A., Caillier S.J. et al. Multifactor dimensionality reduction reveals gene-gene interactions associated with multiple sclerosis susceptibility in African Americans // Genes Immun. 2006. Vol. 7. P. 310315.

58. Brinar V.V., Habek M. Rare infections mimicking MS // Clin. Neurol. Neurosurg. 2010. Vol. 112, N 7. P. 625628.

59. Brown J.W.L., Coles A.J. Alemtuzumab: evidence for its potential in relapsing-remitting multiple sclerosis // Drug Des. Devel. Ther. 2013. Vol. 7. P. 131-138.

60. Brunmark C., Runstrom A., Ohlsson L. et al. The new orally active immunoregulator laquinimod (ABR-215062) effectively inhibits development and relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis // J. Neuroimmunol. 2002. Vol. 130. P. 163-172.

61. Bruck W., Pfortner R., Pham T. et al. Reduced astrocytic NF-κB activation by laquinimod protects from cuprizone-induced demyelination // Acta Neuropathol. 2012. Vol. 124. P. 411-424.

62. Bruck W., Zamvil S.S. Laquinimod, a once-daily oral drug in development for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis // Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2012. Vol. 5. P. 245-256.

63. Buljevac D., Hop W.C., Reedeker W. et al. Self reported stressful life events and exacerbations in multiple sclerosis: prospective study // BMJ. 2003. Vol. 327. P. 646-650.

64. Buttmann M., Rieckmann P. Seating multiple sclerosis with monoclonal antibodies // Expert Rev. Neurother. 2008. Vol. 8. P. 433-455.

65. Calabresi P.A., Kieseier B.C., Arnold D.L., Balcer L.J. et al. Pegylated interferon beta-1a in relapsing remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomized, phase 3, double-blind study // Lancet Neurol. 2014. Vol. 13, N 7. P. 657-665.

66. CAMMS223 Trial Investigators; Coles A.J., Comps-ton D.A., Selmaj K.W. et al. Alemtuzumab vs interferon beta-1a in early multiple sclerosis // N. Engl. J. Med 2008. Vol. 359. P. 1786-801.

67. Canellas A.R., Gols A.R., Izquierdo J.R. et al. Idiopathic inflammatory-demyelinating diseases of the central nervous system // Neuroradiology 2007. Vol. 49, N 5. P. 393-409.

68. Capobianco M., Malucchi S., Ulisciani S. et al. Acute myeloid leukemia induced by mitoxantrone treatment for aggressive multiple sclerosis // Neurol. Sci. 2008. Vol. 29. P. 185-187.

69. Choy E.H., Hoogendijk J.E., Lecky B. et al. WITHDRAWN: Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. Vol. 4. CD003643.

70. Chun J., Hartung H. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis // Clin. Neuropharmacol. 2010. Vol. 33. P. 91-101.

71. Cohen J., Barkhof F., Comi G. et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. P. 402-415.

72. Cohen J.A., Coles A.J., Arnold D.L. et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial // Lancet. 2012. Vol. 380. P. 1819-1828.

73. Coles A.J., Twyman C.L., Arnold D.L. et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial // Lancet. 2012. Vol. 380. P. 1829-1839.

74. Colovic N., Suvajdzic N., Kraguljac Kurtovic N. Therapy-related acute leukemia in two patients with multiple sclerosis treated with Mitoxantrone // Biomed. Pharmacother. 2012. Vol. 66. P. 173-175.

75. Comi G., Cohen J.A., Arnold D.L., Wynn D. et al. FORTE Study Group Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis // Ann. Neurol. 2011. Vol. 69, N 1. P. 75-82.

76. Comi G., Jeffery D., Kappos L. et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. P. 1000-1009.

77. Comi G., Pulizzi A., Rovaris M. et al. LAQ/5062 Study Group Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study // Lancet. 2008. Vol. 371. P. 2085-2092.

78. Comi G., Filippi M., Barkhof F., Durelli L. et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study // Lancet. 2001. Vol. 357. P. 1576-1582.

79. Comi G., Filippi M., Wolinsky J.S. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging - measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/ Canadian Glatiramer Acetate Study Group // Ann. Neurol. 2001. Vol. 49. P. 290-297.

80. Comi G., Kappos L., Clanet M. et al. Guidelines for autologous blood and marrow stem cell transplantation in multiple sclerosis // J. Neurol. 2000. Vol. 247. P. 376-382.

81. Comi G., Pulizzi A., Abramsky O. et al. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // Lancet. 2008. Vol. 371. P. 2085-2092.

82. Confavreux C., Li D.K., Freedman M.S. et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years // Mult. Scler. 2012. Vol. 18. P. 1278-1289.

83. Connick P., Kolappan M., Crawley C. et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study // Lancet Neurol. 2012. Vol. 11. P. 150156.

84. Cortese I., Chaudhry V., So Y.T. et al. Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 2011. Vol. 76. P. 294-300.

85. Cunningham-Rundles C., Zhou Z., Mankarious S., Courter S. Long-term use of IgA-depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies // J. Clin. Immunol. 1993. Vol. 13. P. 272-278.
86. Cutter N.C., Scott D.D., Johnson J.C., Whiteneck G.

Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2000. Vol. 81. P. 164-169.

87. Dalton C.M., Brex P.A., Miszkie K.A. et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis // Ann. Neurol. 2002. Vol. 52. P. 47-53.

88. Dalton C.M., Brex P.A., Miszkie K.A. et al. New T2 lesions enable an earlier diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes // Ann. Neurol. 2003. Vol. 53. P. 673-676.

89. de Sa J.C., Airas L., Bartholome E. et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice // Ther. Adv. Neurol. Disord. 2011. Vol. 4. P. 139-168.

90. Degenhardt A., Ramagopalan S.V., Scalfari A., Ebers G.C. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review // Nat. Rev. Neurol. 2009. Vol. 5. P. 672-682.

91. Dobson R., Giovannoni G., Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2013. Vol. 84. P. 427-432.

92. Donofrio P.D., Berger A., Brannagan T.H. et al. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the AANEM ad hoc committee // Muscle Nerve. 2009. Vol. 40. P. 890-900.

93. Dyment D.A., Ebers G.C., Sadovnick A.D. Genetics of multiple sclerosis // Lancet Neurol. 2004. Vol. 3. P. 104-110.

94. Dyment D.A., Yee I.M., Ebers G.C., Sadovnick A.D. Multiple sclerosis in stepsiblings: recurrence risk and ascertainment // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2006. Vol. 77. P. 258-259.

95. Ebers G.C. Environmental factors and multiple sclerosis // Lancet Neurol. 2008. Vol. 7. P. 268-277.

96. Eftimov F., Winer J.B., Vermeulen M. et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. Vol. 1. CD001797.

97. Ellis R., Boggild M. Therapy-related acute leukaemia with Mitoxantrone: what is the risk and can we minimise it? // Mult. Scler. 2009. Vol. 15. P. 505-508.

98. Elovaara I., Apostolski S., van Doorn P. et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases // Eur. J. Neurol. 2008. Vol. 15. P. 893-908.

99. European Medical Agency. Questions and answers on the review of Gilenya. URL: http:**www.ema.europa.eu/** docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/04/ WC500125689.pdf

100. European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis // Lancet. 1998. Vol. 352. P. 1491-1497.

101. Fancy S.P., Kotter M.R., Harrington E.P. et al. Overcoming remyelination failure in multiple sclerosis and other myelin disorders // ExP. Neurol 2010. Vol. 225. P. 18-23.

102. Fassas A., Kazis A. High-dose immunosuppression and autologous hematopoietic stem cell rescue for severe multiple sclerosis // J. Hematother. Stem Cell Res. 2003. Vol. 12. P. 701-711.

103. Favorova O.O., Andreewski T.V., Boiko A.N. et al. The chemokine receptor CCR5 deletion mutation is associated with MS in HLA-DR4-positive Russians // Neurology. 2002. Vol. 59. P. 1652-1655.

104. Favorova O.O., Favorov A.V., Boiko A.N. et al. Three allele combinations associated with multiple sclerosis // BMC Med. Genet. 2006. Vol. 7. P. 63-70.

105. Fazekas F., Barkhof F., Filippi M. et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis // Neurology 1999. Vol. 53. P. 448-456.

106. Fazekas F., Deisenhammer F., Strasser-Fuchs S. et al. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple

sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple sclerosis study group // Lancet. 1997. Vol. 349. P. 589-593.

107. Filippi M., Rocca M.A., Pagani E., De Stefano N. et al.; on behalf of the ALLEGRO Study Group: Placebo-controlled trial of oral laquinimod in multiple sclerosis: MRI evidence of an effect on brain tissue damage // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2014. Vol. 85. P. 852-859.

108. Fischer J.S., Priore R.L., Jacobs L.D., Cookfair D.L. et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis // Ann. Neurol. 2000. Vol. 48. P. 885-892.

109. Fisniku L.K., Brex P.A., Altmann D.R. et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis // Brain. 2008. Vol. 131. P. 808-817.

110. Flachenecker P., Buckow K., Pugliatti M., Kes V.B. et al. Multiple sclerosis registries in Europe - results of a systematic survey // Mult. Scler. 2014. Vol. 20, N 11. P. 1523-1532.

111. Fox R., Rudick R. Risk stratification and patient counseling for natalizumab in multiple sclerosis // Neurology. 2012. Vol. 78. P. 436-437.

112. Fox R.J., Miller D.H., Phillips J.T. et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. P. 1087-1097.

113. Francis G.S., Rice G.P., Alsop J.C. et al. Interferon beta-1a in MS: results following development of neutralizing antibodies in PRISMS // Neurology. 2005. Vol. 65. P. 48-55.

114. Franklin G.M., Nelson L. Environmental risk factors in multiple sclerosis: causes, triggers, and patient autonomy // Neurology. 2003. Vol. 61. P. 1032-1035.

115. Freedman MS. Present and emerging therapies for multiple sclerosis // Continuum (MinneaP. Minn.). 2013. Vol. 19. N 4. Multiple Sclerosis. P. 968-991.

116. Gabibov A.G., Belogurov A.A. Jr, Lomakin Y.A., Zakharova M.Y. et al. Combinatorial antibody library from multiple sclerosis patients reveals antibodies that cross-react with myelin basic protein and EBV antigen // FASEB J. 2011. Vol. 25, N 12. P. 4211-4221.

117. Gal R.L., Vedula S.S., Beck R. Corticosteroids for treating opticneuritis // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 4. CD001430.

118. GAMES, T.M.S.G. Cooperative. A meta-analysis of whole genome linkage screens in multiple sclerosis // J. Neuroimmunol. 2003. Vol. 143. P. 39-46.

119. Gensicke H., Leppert D., Yaldizli O. et al. Monoclonal antibodies and recombinant immunoglobulins for the treatment of multiple sclerosis // CNS Drugs. 2012. Vol. 26. P. 11-37.

120. Ghalie R.G., Edan G., Laurent M. et al. Cardiac

adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS // Neurology. 2002. Vol. 59. P. 909-913.

121. Ghalie R.G., Mauch E., Edan G. et al. A study of therapy-related acute leukaemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis // Mult. Scler. 2002. Vol. 8. P. 441-445.

122. Ghezzi A., Banwell B., Boyko A., Amato M.P. et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view // Mult Scler. 2010. Vol. 16, N 10. P. 1258-1267.

123. Ghezzi A., Amato M., Annovazzi P. et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience // Neurol. Sci. 2009. Vol. 30. P. 193-199.

124. Giacomini P.S., Bar-Or A. Laquinimod in multiple sclerosis // Clin. Immunol. 2012. Vol. 142. P. 38-43.

125. Giovannoni G., Barbarash O., Casset-Semanaz F. et al. Immunogenicity and tolerability of an investigational formulation of interferon-beta1a: 24- and 48-week interim analyses of a 2-year, single-arm, historically controlled, phase IIIb study in adults with multiple sclerosis // Clin. Ther. 2007. Vol. 29. P. 1128-1145.

126. Gold R., Giovannoni G., Selmaj K. et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2013. Vol. 381. P. 2167-2175.

127. Gold R., Kappos L., Arnold D.L. et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. P. 1098-1107.

128. Goodin D.S., Frohman E.M., Hurwitz B. et al. Neutralizing antibodies to interferon beta: assessment of their clinical and radiographic impact: an evidence report: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 2007. Vol. 68. P. 977-984.

129. Granieri E., Casetta I., Tola M.R., Ferrante P. Multiple sclerosis: infectious hypothesis // Neurol. Sci. 2001. Vol. 22. P. 179-185.

130. Gregory S.G., Schmidt S., Seth P. et al. Multiple Sclerosis Genetics Group: Interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis // Nat. Genet. 2007. Vol. 39. P. 1083-1091.

131. Guba M., Graeb C., Jauch K.W., Geissler E.K. Pro and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation // Transplantation. 2004. Vol. 77. P. 1777-1782.

132. Guerini F.R., Ferrante P., Losciale L. et al. Myelin basic protein gene is associated with MS in DR4- and DR5-positive Italians and Russians // Neurology. 2003. Vol. 61. P. 520-526.

133. Gurevich M., Gritzman T., Orbach R. et al. Laquinimod suppress antigen presentation in relapsing remitting multiple sclerosis: in-vitro high-throughput gene expression study // J. Neuroimmunol. 2010. Vol. 221. P. 87-94.

134. Gusev E., Boiko A., Lauer K. et al. Environmental risk factors in MS: a case-control study in Moscow // Acta Neurol. Scand. 1996. Vol. 94. P. 386-394.

135. Hartung H., Kieseier B. Atacicept: targeting B cells in multiple sclerosis // Ther. Adv. Neurol. Disord. 2010. Vol. 3. P. 205-216.

136. Hartung H.P., Aktas O., Boyko A.N. Alemtuzumab: A new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis // Mult. Scler. 2015. Vol. 21, N 1. P. 22-34.

137. Hartung H.P., Gonsette R., Konig N. et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized multicentre trial // Lancet. 2002. Vol. 360. P. 2018-2025.

138. Hauser S.L., Waubant E., Arnold D.L. et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis // N. Engl. J. Med 2008. Vol. 358. P. 676-88.

139. Hohlfeld R., Wekerle H. Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: from pipe dreams to (therapeutic) pipelines // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101, suppl. 2. P. 14 599-14 606. 140. Holloman J.P., Ho C.C., Hukki A. et al. The development of hematopoietic and mesenchymal stem cell transplantation as an effective treatment for multiple sclerosis // Am. J. Stem Cells. 2013. Vol. 2. P. 95-107.

141. Hu W., Lucchinetti C.F. The pathological spectrum of CNS inflammatory demyelinating diseases // Semin. Immunopathol. 2009. Vol. 31, N 4. P. 439-453.
142. Hu X., Miller L., Richman S. et al. A novel PEGylated interferon beta-1a for multiple sclerosis: safety, pharmacology, and biology // J. Clin. Pharmacol. 2012. Vol. 52. P. 798-808.

143. Hurwitz B.J. Analysis of current multiple sclerosis registries // Neurology. 2011. Vol. 76, suppl. 1. P. S7-S13.

144. Ingwersen J., Aktas O., Kuery P., Kieseier B. et al. Fingolimod in multiple sclerosis: Mechanisms of action and clinical efficacy // Clin. Immunol. 2012. Vol. 142, N 1. P. 15-24.

145. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genome wide study // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. P. 851-862.

146. Jacobs L.D., Cookfair D.L., Rudick R.A. et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) // Ann. Neurol. 1996. Vol. 39. P. 285-294.

147. Jeffery D., Comi G., Kappos L. et al. Laquinimod's impact on patient-reported fatigue and functional status: results from Allegro, a placebo-controlled phase III trail for relapsing-remitting multiple sclerosis // Mult. Scler. 2011. Vol. 17, suppl. 10. P. 313.

148. Jensen J., Krakauer M., Sellebjerg F. Cytokines and adhesion molecules in multiple sclerosis patients treated with interferon-beta1b // Cytokine. 2005. Vol. 7. P. 24-30.

149. Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A., Ford C.C. et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group // Neurology. 1998. Vol. 50. P. 701-708.

150. Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A., Ford C.C. et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group // Neurology. 1995. Vol. 45. P. 1268-1276.

151. Johnson K.P., Ford C.C., Lisak R.P., Wolinsky J.S. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data // Acta Neurol. Scand. 2005. Vol. 111. P. 42-47.

152. Johnston A., Gudjonsson J.E., Sigmundsdottir H. et al. The anti-inflammatory action of methotrexate is not mediated by lymphocyte apoptosis, but by the suppression of activation and adhesion molecules // Clin. Immunol. 2005. Vol. 114. P. 154-163.

153. Kappos L., Bates D., Hartung H.P. et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring // Lancet Neurol. 2007. Vol. 6. P. 431-441.

154. Kappos L., Clanet M., Sandberg-Wollheim M. et al. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study // Neurology. 2005. Vol. 65. P. 40-47.

155. Kappos L., Li D., Calabresi P.A. et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial // Lancet. 2011. Vol. 378. P. 1779-1787.

156. Kappos L., Radue E-W., O'Connor P. et al.; FREEDOMS Study Group: A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. P. 387-401.

157. Kappos L., Traboulsee A., Constantinescu C. et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS // Neurology. 2006. Vol. 67. P. 944-953.

158. Kappos L., Gold R., Miller D. et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled phase IIb study // Lancet. 2008. Vol. 372. P. 1463-1472.

159. Kappos L., Hartung H.P., Freedman M.S. et al. ATAMS: a randomized trail of the B-cell-targeting agent atacicept in patient with relapsing multiple sclerosis // Mult. Scler. 2011. Vol. 17, suppl.10. P. 40-47.

160. Kappos L., Wiendl H., Selmaj K., Arnold D.L. et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Eng J Med 2015. Vol. 373, N 15. P. 1418-1428.

161. Karussis D., Biermann L.D., Boyko A. et al. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting // Eur. J. Neurol. 2006. Vol. 13. P. 61-71.

162. Khan O., Rieckmann P., Boyko A., Selmaj K. et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis // Ann. Neurol. 2013. Vol. 73, N 6. P. 705-713.

163. Kieseier B.C., Arnold D.L., Balcer L.J., Boyko A.A. et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE // Mult. Scler. 2015. Vol. 21, N 8. P. 1025-1035.

164. Kieseier B.C., Calabresi P.A. PEGylation of interferon-p-1a: a promising strategy in multiple sclerosis // CNS Drugs. 2012. Vol. 26. P. 205-214.

165. Killestein J., Rudick R.A., Polman C.H. Oral treatments in multiple sclerosis // Lancet Neurol. 2011. Vol. 10. P. 1026-1034.

166. Kim H.Y., Cha-Gyun Jung C.G., Dukala D. et al. Fingolimod and related compounds in a spontaneous autoimmune polyneuropathy // J. Neuroimmunol. 2009. Vol. 214. P. 93-100.

167. Kinkel R.P., Dontchev M., Kollman C. et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance Investigators // Arch. Neurol. 2012. Vol. 69. P. 183-90.

168. Kiriyama T., Kataoka H., Taoka T. et al. Characteristic Neuroimaging in Patients with Tumefactive Demyelinating Lesions Exceeding 30 mm // J. Neuroimaging. 2011. Vol. 21. P. 69-77.

169. Kleinschmidt-Demasters B.K., Tyler K.L. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. P. 369-374.

170. Koch M., Uyttenboogaart M., Polman S., De Keyser J. Seizures in multiple sclerosis // Epilepsia. 2008. Vol. 49. P. 948-953.

171. Koch-Henriksen N., Soelberg Sorensen P. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology // Lancet Neurol. 2010. Vol. 9. P. 520-532.

172. Krupp L.B., Banwell B., Tenembaum S. International Pediatric MS Study GrouP. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders // Neurology. 2007. Vol. 68, N 16. Suppl. P. 7-12.

173. Kulakova O.G., Tsareva E.Y., Lvovs D., Favorov A.V. et al. Comparative pharmacogenetics of multiple sclerosis: IFN-β versus glatiramer acetate // Pharmacogenomics. 2014. Vol. 15, N 5. P. 679-685.

174. Kurtzke J.F. Multiple sclerosis: changing times // Neuroepidemiology. 1991. Vol. 10. P. 1-8.

175. Kutrzke J.F. MS epidemiology world wide. One view of current status // Acta Neurol. Scand. 1995. Vol. 91, suppl. 161. P. 23-33.

176. La Mantia L., Eoli M., Milanese C. et al. Double-blind trial of dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis acute relapses // Eur. Neurol. 1994. Vol. 34. P. 199-203.

177. La Mantia L., Milanese C., Mascoli N. et al. Cyclophosphamide for multiple sclerosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 1. CD002819.

178. Landtblom A-M., Riise T., Boiko A., Soderfeldt B. Distributions of multiple sclerosis in Sweden based on mortality and disability compensation statistics // Neuroepidemiology. 2002. Vol. 21. P. 167-179.

179. Lebrun C., Bensa C., Debouverie M. et al. Association between clinical conversion to Multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fliud, and visual evoked potential // Arch. Neurol. 2009. Vol. 66. P. 841-846.

180. Lebrun C., Bensa C., Debouverie M. et al. Unexpected multiple sclerosis: follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2008. Vol. 79. P. 195-198.

181. Levin L.I., Munger K.L., Rubertone M.V. et al. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus // JAMA. 2003. Vol. 289. P. 1533-1538.

182. Li D.K., Paty D.W. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis // Ann. Neurol. 1999. Vol. 46. P. 197-206.

183. Li H.F., Gao X., Hong Y. et al. Evidence-based guideline: IV immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 2012. Vol. 79. P. 1411.

184. Liu J., Wang L., Zhan S.Y., Xia Y. Daclizumab for relapsing remitting multiple sclerosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 4. CD008127.

185. Lublin F.D., Reingold S.C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis // Neurology. 1996. Vol. 46. P. 907-913.

186. Lucchinetti C.F., Gavrilova R.H., Metz I. et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis // Brain. 2008. Vol. 131, pt 7. P. 1759-1775.

187. Lucchinetti C.F., Popescu B.F., Bunyan R.F. et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. P. 2188-2197.
188. Marignier R., Confavreux C. Devic's neuromyelitis optica and related neurological disorders // Presse Med. 2010. Vol. 39, N 3. P. 371-380.

189. Martinelli Boneschi F., Rovaris M. et al. Mitoxantrone for multiple sclerosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. Vol. 4. CD002127.

190. Martinelli V., Radaelli M., Straffi L., Rodegher M. et al. Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients // Neurol. Sci. 2009. Vol. 30, suppl. 2. P. 167-170.

191. Matiello M., Jacob A., Wingerchuk D.M. et al. Neuromyelitis optica // Curr. Opin. Neurol. 2007. Vol. 20. P. 255-260.

192. McDaneld L.M., Fields J.D., Bourdette D.N., Bhardwaj A. Immunomodulatory therapies in neurologic critical care // Neurocrit. Care. 2010. Vol. 12. P. 132-143.

193. McDonald W.I., Compston A., Edan G. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis // Ann. Neurol. 2001. Vol. 50, N 1. P. 121-127.

194. McDonald W.I., Compston A., Edan G. et al.

Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis // Ann. Neurol. 2001. Vol. 50. P. 121127.

195. Mehling M., Kappos L., Derfuss T. Fingolimod for multiple sclerosis: mechanism of action, clinical outcomes, and future directions // Curr. Neurol. Neurosci. ReP. 2011. Vol. 11, N 5. P. 492-497.

196. Meuth S.G., Gobel K., Wiendl H. Immune therapy of multiple sclerosis - future strategies // Curr. Pharm. Des. 2012. Vol. 18. P. 4489-4497.

197. Miller A.E., O'Connor P., Wolinsky J.S. et al. Prespecified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis // Mult. Scler. 2012. Vol. 18. P. 1625-1632.
198. Miller D., Molyneux P., Barker G. et al. Effect of interferon-1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ann. Neurol. 1999. Vol. 46. P. 850-859.

199. Miller D.H., Weinshenker B.G., Filippi M. et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach // Mult. Scler. 2008. Vol. 14. P. 11571174.

200. Milligan N.M., Newcombe R., Compston D.A. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1987. Vol. 50. P. 511-516.

201. Montalban X., Tintore M., Swanton J. et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes // Neurology. 2010. Vol. 74. P. 427-434.

202. Motsinger A.A., Brassat D., Caillier S.J. et al. Complex gene-gene interactions in multiple sclerosis: a multifactorial approach reveals associations with inflammatory genes // Neurogenetics. 2007. Vol. 8. P. 11-20.

203. MSIF. Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around The World. Multiple Sclerosis International Federation, 2013. URL: **www.atlasofms.org**; **www.msif.org/**includes/documents/cm_docs/2013/m/msif-atlas-of-ms-2013-report.pdf?f=1

204. Mullane D., Williams L., Merwick A. et al. Drug induced aseptic meningitis caused by intravenous immunoglobulin therapy // Ir. Med. J. 2012. Vol. 105. P. 182-183.

205. Munger K.L., Zhang S.M., O'Reilly E., Hernan M.A. et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis // Neurology. 2004. Vol. 62, N 1. P. 60-65.

206. Nadeau S.E. Diagnostic approach to central and peripheral nervous system vasculitis // Neurol. Clin. 1997. Vol. 15. P. 759-777.
207. Noseworthy J.H., Lucchinetti C., Rodriguez M., Weinshenker B.G. Multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 343. P. 938-952.

208. O'Connor P., Wolinsky J., Confavreux C. et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. P. 1293-1303.

209. O'Connor P.W., Li D., Freedman M.S. et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses // Neurology. 2006. Vol. 66. P. 894-900.

210. Oh J., Calabresi P.A. Emerging injectable therapies for multiple sclerosis // Lancet Neurol. 2013. Vol. 1. P. 181192.

211. Oksenberg J.R., Baranzini S.E., Barcellos L.F., Hauser S.L. Multiple sclerosis: genomic rewards // J. Neuroimmunol. 2001. Vol. 113. P. 171-184.

212. Oksenberg R., Baranzini S.E., Sawcer S., Hauser S.L. The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis // Nat. Rev. Genet. 2008. Vol. 9. P. 516-526.

213. Okuda T.D., Mowry E.M., Beheshtian A. et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome // Neurology. 2009. Vol. 72. P. 800-805.

214. Panitch H., Miller A., Paty D. et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study // Neurology. 2004. Vol. 63. P. 1788-1795.

215. Papadopoulou A., Kappos L., Sprenger T. Teriflunomide for oral therapy in multiple sclerosis // Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2012. Vol. 5. P. 617-628.

216. Paty D.W., Li D.K. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group // Neurology. 1993. Vol. 43. P. 662-667.
217. Paty D.W., Oger J.J., Kastrukoff L.F. et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT // Neurology. 1988. Vol. 38. P. 180-185.

218. Perron H., Garson J.A., Bedin F., Beseme F. et al. Molecular identification of a novel retrovirus repeatedly isolated from patients with multiple sclerosis. The Collaborative Research Group on Multiple Sclerosis // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94, N 14. P. 7583-7588.

219. Polman C., Barkhof F., Sandberg-Wollheim M. et al. Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS // Neurology. 2005. Vol. 64. P. 987-991.

220. Polman C., O'Connor P.W., Havrdova E. et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. P. 899-910.

221. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria // Ann. Neurol. 2011. Vol. 69. P. 292-302.

222. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the McDonald Criteria // Ann. Neurol. 2005. Vol. 58. P. 840-846.

223. Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols // Ann. Neurol. 1983. Vol. 13. P. 227-231.

224. Pradhan S., Mishra V.N. A central demyelinating disease with atypical features // Mult. Scler. 2004. Vol. 10. P. 308-315.

225. Prasad S., Galetta S.L. Eye movement abnormalities in multiple sclerosis // Neurol. Clin. 2010. Vol. 28, N 3. P. 641-655.

226. Prineas J.W., Kwon E.E., Cho E.S. et al. Immunopathology of secondaryprogressive multiple sclerosis // Ann. Neurol. 2001. Vol. 50. P. 646-657.
227. PRISMS Study Group: Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β-1a in relapsing/ remitting multiple sclerosis // Lancet. 1998. Vol. 352. P. 1498-1504.

228. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group: PRISMS-4: long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS // Neurology. 2001. Vol. 56. P. 1628-1636.

229. Pucci E., Tato P.B., D'Amico R. et al. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 1. CD002818.

230. Pugliatti M., Sotgiu S., Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis // Clin. Neurol. Neurosurg. 2002. Vol. 104. P. 182-191.

231. Ramagopalan S.V., Dobson R., Meier U.C., Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways // Lancet Neurol. 2010. Vol. 9. P. 727-739.

232. Rieckmann P., Boyko A., Centonze D., Coles A. et al. Future MS care: a consensus statement of the MS in the 21st Century Steering Group // J. Neurol. 2013. Vol. 260, N 2. P. 462-469.

233. Rieckmann P., Boyko A., Centonze D., Elovaara I. et al. Achieving patient engagement in multiple sclerosis: A perspective from the multiple sclerosis in the 21st Century Steering Group // Mult. Scler. Relat. Disord. 2015. Vol. 4, N 3. P. 202-218.

234. Rieckmann P., Traboulsee A., Devonshire V., Oger J. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis // Ther. Adv. Neurol. Disord. 2008. Vol. 1. P. 181-192.

235. Riise T., Nortvedt M.W., Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis // Neurology. 2003. Vol. 61. P. 1122-1127.

236. Rio J., Comabella M., Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms // Curr. Opin. Neurol. 2011. Vol. 24. P. 230-237.

237. Rovira A., Rovira A., Tintor'M. et al. Recommendations for using and interpreting magnetic resonance imaging in multiple sclerosis // Neurologia. 2010. Vol. 25, N 4. P. 248-265.

238. Rudick R.A., Stuart W.H., Calabresi P.A., et al.; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. P. 911-923.

239. Saccardi R., Freedman M.S., Sormani M.P. et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper // Mult. Scler. 2012. Vol. 18. P. 825-834.

240. Sadovnick A.D., Armstrong H., Rice G. et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: Update // Ann. Neurol. 1993. Vol. 33. P. 281-288.

241. Sawcer S., Jones H., Feakes R. et al. A genome screen in multiple sclerosis reveals susceptibility loci on chromosome 6p21 and 17q22 // Nat. Genet. 1996. Vol. 13. P. 464-468.

242. Scalfari A., Neuhaus A., Degenhardt A. et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability // Brain. 2010. Vol. 133. P. 1914-1929.

243. Scalfari A., Nicholas R., Malik O., Muraro P.A. Escalating immunotherapies for highly active multiple sclerosis: reviewing the evidence. Current Medical Literature // Mult. Scler. 2010. Vol. 2. P. 61-73.

244. Schumacher G.A., Beebe G., Kibler R.F. et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis - report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1965. Vol. 122. P. 552-568.

245. Sellner J., Boggild M., Clanet M. et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica // Eur. J. Neurol. 2010. Vol. 17, N 8. P. 1019-1032.

246. Simon J.H., Jacobs L.D., Campion M.K. et al. Alongitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis // Neurology. 1999. Vol. 53. P. 139-148.

247. Simpson S. Jr, Taylor B., Blizzard L. et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis // Ann. Neurol. 2010. Vol. 68. P. 193203.

248. Siva A., Saip S., Altintas A. et al. Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease // Mult. Scler. 2009. Vol. 15, N 8. P. 918-927.

249. Skurkovich S., Boyko A., Beliaeva I. et al. Randomized study of antibodies to IFN-γ and TNF-α in secondary progressive multiple sclerosis // Mult. Scler. 2001. Vol. 7. P. 277-284.

250. Sobocki P., Pugliatti M., Lauer K., Kobeltz G. Estimation of the cost of MS in Europe: extrapolations from a multinational cost study // Mult. Scler. 2007. Vol. 13. P. 1054-1064.

251. Sorensen P.S., Fazekas F., Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting MS: a meta-analysis // Eur. J. Neurol. 2002. Vol. 9. P. 557563.

252. SPECTRIMS Study Group: Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS. Clinical results // Neurology. 2001. Vol. 56. P. 1496-1504.

253. Stadelmann C., Bruck W. Lessons from the neuropahology of atypical forms of multiple sclerosis // Neurol. Sci. 2004. Vol. 25. P. 319-322.

254. Stangel M., Gold R. Intravenous immunoglobulins in MS // Int. MS J. 2005. Vol. 12. P. 4-10.

255. Steens S.C., Bosma G.P., ten Cate R. et al. A neuroimaging follow up study of a patient with juvenile central nervous system systemic lupus erythematosus // Ann. Rheum. Dis. 2003. Vol. 62. P. 583-586.

256. Svejgaard A. The immunogenetics of multiple sclerosis // Immunogenetics. 2008. Vol. 60. P. 275-286.

257. Swanton J.K., Rovira A., Tintore M. et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study // Lancet Neurol. 2007. Vol. 16. P. 566-575.

258. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group: Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial // Neurology. 1995. Vol. 45. P. 1277-1285.

259. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Neurology. 1993. Vol. 43. P. 655-661.

260. Thomas S., Thomas P.W., Kersten P. et al. A pragmatic parallel arm multi-centre randomised controlled trial to assess the effectiveness and cost-effectiveness of a group-based fatigue management programme (FACETS) for people with multiple sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2013. Vol. 84. P. 1092-1099.

261. Thompson A.J., Montalban X., Barkhof F. et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper // Ann. Neurol. 2000. Vol. 47. P. 831-835.

262. Thompson A.J., Toosy A.T., Ciccarelli O. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions // Lancet Neurol. 2010. Vol. 9. P. 1182-1199.

263. Tintore M., Rovira A., Martinez M. et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis // Am. J. Neuroradiol. 2000. Vol. 21. P. 702-706.

264. Tola M.R., Granieri E., Malagu S. et al. Dietary habits and multiple sclerosis. A retrospective study in Ferrara, Italy // Acta Neurol. 1994. Vol. 16. P. 189-197.

265. Toussirot E. The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases // Inflamm. Allergy Drug Targets. 2012. Vol. 11. P. 159-168.

266. Tremlett H., Zhao Y., Rieckmann P., Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis // Neurology. 2010. Vol. 74. P. 2005-2011.

267. Trojiano M., Paolicelli D., Bellacosa A. et al. Atypical forms of multiple sclerosis or different phases of a same disease? // Neurol. Sci 2004. Vol. 25. P. 323-325.

268. van der Mei I.A., Ponsonby A.L., Dwyer T. et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study // BMJ. 2003. Vol. 327. P. 316321.

269. Vollmer T., Panitch H., Bar-Or A. et al. Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis // Mult. Scler. 2008. Vol. 14. P. 663-670.

270. Wakerley B., Nicholas R., Malik O. Multiple sclerosis // Medicine (UK). 2012. Vol. 40. P. 523-548.

271. Wandinger K., Jabs W., Siekhaus A. et al. Association between clinical disease activity and Epstein-Barr virus reactivation in MS // Neurology. 2000. Vol. 55. P. 178-185.

272. Weinshenker B.G. The natural history of multiple sclerosis // Neurol. Clin. 1995. Vol. 119. P. 119-146.

273. Weinshenker B.G., Bass B., Rice G. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability // Brain. 1989. Vol. 112. P. 133-146.

274. Willer C.J., Dyment D.A., Sadovnick A.D. et al. Timing of and risk of multiple sclerosis: population-based study // BMJ. 2005. Vol. 330. P. 120-129.

275. Wingerchuk D.M., Lennon V.A., Lucchinetti C.F. et al. The spectrum of neuromyelitis optica // Lancet Neurol. 2007. Vol. 6. P. 805-815.

276. Wingerchuk D.M., Lennon V.A., Pittock S.J. et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica // Neurology. 2006. Vol. 66. P. 1845-1489.

277. Xia L., Lin S., Wang Z.C. et al. Tumefactive demyelinating lesions: nine cases and a review of the literature // Neurosurg. Rev. 2009. Vol. 32, N 2. P. 171-179.

278. Yamamura T., Miyake S. B-cell-directed therapy: which B cells should be targeted and how? // Immunotherapy. 2012. Vol. 4. P. 455-457.

279. Yamashita S., Kimura E., Hirano T., Uchino M. Tumefactive multiple sclerosis // Intern. Med. 2009. Vol. 48, N 12. P. 1113-1114.

280. Yeh E.A., Weinstock-Guttman B. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis patients // Ther. Adv. Neurol. Disord. 2010. Vol. 3. P. 293-239.

281. Yeh E.A., Waubant E., Krupp L.B. et al. Multiple sclerosis therapy in pediatric patients with refractory multiple sclerosis // Arch. Neurol. 2011. Vol. 68. P. 437-444.

282. Young J., Quinn S., Hurrell M. et al. Clinically isolated acute transverse myelitis: prognostic features and incidence // Mult. Scler. 2009. Vol. 15, N 11. P. 1295-1302.

283. Zajicek J.P., Ingram W.M., Vickery J. et al. Patient-orientated longitudinal study of multiple sclerosis in south west England: protocol and baseline characteristics of cohort // BMC Neurol. 2010. Vol. 10. P. 88-92.

284. Ziemssen T., Kumpfel T., Klinkert W.E. et al. Glatiramer acetate-specific T-helper 1- and 2-type cell lines produce BDNF: implications for multiple sclerosis therapy // Brain. 2002. Vol. 125. P. 2381-2391.

285. Zivadinov R., Zorzon M., Bosco A. et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: II. Correlation analysis // Mult. Scler. 1999, Dec. Vol. 5, N 6. P. 428-431.

286. Achiron A., Gabbay U., Gilad R. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses // Neurology. 1998. Vol. 50. P. 398-402.

15.2. ДРУГИЕ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

15.2.1. Острый рассеянный энцефаломиелит

ОРЭМ - это острое воспалительное, иммуноопос-редованное многочаговое демиелинизирующее заболевание ЦНС, которому часто предшествуют инфекционные заболевания. Клиническое течение заболевание, как правило, монофазное, однако встречается и ремиттирующий тип течения ОРЭМ, который требует проведения дифференциального диагноза с ремитти-рующим течением РС.

15.2.1.1. ЭТИОЛОГИЯ

Впервые клиническую картину заболевания описал J. Lucas в 1790 г. у 23-летней женщины с нижним пара-парезом и недержанием мочи, развившимся спустя неделю после появления коревой сыпи. Позже было показано, что некоторые вирусы, в основном экзен-таматозные, могли вызывать энцефалопатии с повышением температуры вскоре после инфицирования. Таким образом, болезни носили названия соответственно тем вирусам, которые их вызывали: варицел-ла-энцефаломиелит, краснушный энцефаломиелит, бешеный энцефаломиелит. Инфекционная этиология ОРЭМ подтверждается сезонными пиками заболеваемости в зимнее и весеннее время. Более того, в некоторых исследованиях наличие инфекционного продромального периода является строго обязательным для установления диагноза ОРЭМ. В ряде проведенных работ в 50-85% случаев инфекционный процесс или вакцинация предшествует развитию ОРЭМ. Средняя продолжительность латентного периода между инфекционным продромом и началом неврологической симптоматики варьирует от 4 до 12 дней.

Ниже представлена таблица 15.4, основные вирусы, бактерии и вакцины, ассоциированные с ОРЭМ.

Поствакцинальный ОРЭМ составляет 5% всех случаев ОРЭМ. После широкого введения в 1853 г. противооспенной вакцины E. Jenner и в 1885 г. анти-рабической вакцины L. Paster у вакцинированных индивидуумов были отмечены нейропаралитические случаи. «Инокулум» Пастера вызывал нейропарали-тический случай ОРЭМ примерно у 1 на 1000 человек. Первоначально считали, что неврологические симптомы обусловлены вирусным компонентом вакцины, хотя впоследствии было признано, что это результат присутствия ткани ЦНС, «загрязняющей» вакцину. Эта гипотеза подтверждена снижением встречаемости поствакцинального ОРЭМ в настоящее время, когда большинство вакцин больше не готовятся из инфицированной *in vivo* ткани ЦНС. Частота ОРЭМ составляет 1-2 случая на 1 млн человек при вакцинации живой коревой вакциной. Наиболее часто ассоциированными с поствакцинальным ОРЭМ являются антирабическая, противокоревая, паротитная и крас-нушная вакцины.

Источник KingMed

Таблица 15.4. Вирусы, бактерии и вакцины, ассоциированные с ОРЭМ

Вирусы	Вакцины	Бактерии
Корь	Противокоревая	Стрептококки
Паротит	Паротит	*Borrelia burgdorferi*
Краснуха	Краснуха	Легионелла
Коксаки	Бешенство	Микоплазма пневмония
Коронаровирус	Столбняк	Сальмонеллы
Герпес	Полиомиелит	Рикеттсии
Грипп А и В	Грипп	Хламидия
Гепатит А и В	Коклюш	Кампилобактер
HTLV-1	Гепатит В	Лептоспира
ВИЧ	Японский энцефалит	
Лихорадка Денге	Клещевой энцефалит	
Оспа	Желтая лихорадка	

В последнее время также отмечены случаи развития ОРЭМ после укусов различных насекомых, в основном ос и пчел.

15.2.1.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Несмотря на то что ОРЭМ может развиться в любом возрасте, наиболее часто он встречается у детей вследствие детских инфекций и после вакцинаций. Частота встречаемости ОРЭМ у детей колеблется от 0,07 случав на 100 тыс. в год в Германии, до 0,64 на 100 тыс. человек в год в Японии. В США встречаемость составляет 0,4 на 100 тыс. человек в год в возрасте до 20 лет с пиком заболеваемости 0,8 на 100 тыс. человек в год у детей от 5 до 9 лет. На заболеваемость ОРЭМ оказывают влияние социально-экономические факторы, генетическая предрасположенность, широта, экологическая ситуация в стране и многие другие, изучению которых в настоящее время уделяется большое внимание исследователей. Средний возраст начала заболевания у детей составляет от 5 до 9 лет. Несмотря на то что ОРЭМ в равной степени страдают и мужчины, и женщины, в педиатрической практике несколько чаще он встречается у мальчиков. Эпидемиологические исследования ОРЭМ среди взрослого населения немногочисленны, и возраст развития заболевания весьма вариабелен.

15.2.1.3. ПАТОГЕНЕЗ

Причина развития ОРЭМ до сих пор не совсем ясна. Предполагается, что, как и при других аутоиммунных демиелинизирующих заболеваниях, тригер-рами, приводящими к сбою аутотолерантности Т- и В-лимфоцитов, могут являться факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность.

Многие исследователи отдают главную роль в запуске патологического процесса факторам внешней среды, учитывая, что в большинстве случаев манифестации ОРЭМ предшествует инфекция или вакцинация.

Инфекционные агенты могут содержать антигены, которые перекрестно реагируют или симулируют аутоантигены, присутствующие в ЦНС, - протеины миелина, в результате развивается иммунный ответ против собственных антигенов. Данное явление

получило название молекулярной мимикрии. Инфекционные агенты могут содержать собственные антигены, которые вступают в перекрестную реакцию с собственными антигенами, представленными в ЦНС, приводя к Т-клеточной активации. В свою очередь активированные Т-клетки могут перекрестно активировать другие антигенспецифи-ческие клетки и запускать каскад высвобождения цитокинов, которые оказывают повреждающее действие на ЦНС. Даже после выведения патогена эти активированные Т- и В-клетки, проникая в ЦНС, могут сталкиваться с гомологичными белками миелина во время поддержания физиологического иммунного надзора в ЦНС, где происходит реактивация локальными антигенпрезентирующими клетками, что приводит к воспалительным иммунным реакциям.
Другой концепцией патогенеза ОРЭМ рассматривается инициация иммунного каскада вследствие непосредственного инфицирования ЦНС нейро-тропным патогеном, что приводит к повреждению ЦНС и поступлению специфичных для ЦНС аутоан-тигенов в системную циркуляцию через нарушенный ГЭБ. Данные аутоантигены после взаимодействия с органами лимфатической системы могут приводить к срыву толерантности и аутореактивному энцефа-литогенному Т-клеточному ответу. Подобные активированные Т-клетки способны проникать в ЦНС и поддерживать воспалительные реакции. Однако возбудители не были выделены из ЦНС или ЦСЖ при ОРЭМ (в отличие от инфекционного энцефалита).

15.2.1.4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

ОРЭМ традиционно описывают как заболевание с монофазным течением без клинических рецидивов или новых субклинических повреждений в дальнейшем, однако в литературе имеются сообщения о повторных случаях заболевания и рецидивирующем ОРЭМ. Рецидивирующие эпизоды, как предполагают, происходят в течение нескольких месяцев и обычно с аналогичными клинико-лабораторно-рентгенологи-ческими характеристиками.

Начало ОРЭМ может быть острым (90-95%): взрывное начало и прогрессирование неврологических симптомов в течение нескольких часов до пика в днях, и подострым (5-10%): с незаметным началом, медленным прогрессированием и максимальным неврологическим дефицитом до 30 дня с момента заболевания. Как правило, в большинстве случаев заболевание дебютирует полисимптомно.

Для острого дебюта характерны лихорадка, выраженные общемозговые проявления: головные боли (58%), рвота (32%), головокружение (13-47%), спутанность или угнетение сознания вплоть до комы, менингеальные симптомы (до 43%). Нередко возникают парциальные или генерализованные эпилептические приступы. Очаговая симптоматика (парезы, поражение ЧН, нарушения чувствительности, атаксия) зависит от локализации поражения. Часто описываются нарушения психики в виде острых психотических нарушений, нарушение высших корковых функций с развитием

апраксии, аграфии, акалькулии, афазии, появления эмоционально-волевых расстройств. Таким образом, клиническая картина при ОРЭМ в связи с выраженной диссе-минацией патологического процесса полиморфна. Могут поражаться все отделы ЦНС и ПНС, при этом в одних случаях преобладают полушарные, а в других - симптомы поражения ствола мозга или спинного мозга. Клинически изолированный поперечный миелит обычно рассматривается как самостоятельная нозологическая единица, но в четверти всех случаев он может представлять клиническое проявление ОРЭМ. Поражения спинного мозга в педиатрической практике встречаются в четверти случаев заболевания ОРЭМ, у взрослых его частота достигает 70-83%.
Вовлечение в процесс ПНС достаточно часто встречается при ОРЭМ (5-43%). Характер повреждения может быть демиелинизирующим, аксональ-ным или смешанным с клиническими проявлениями в виде боли, расстройства чувствительности в стопах и кистях, снижения сухожильных и надкостничных рефлексов, мышечных гипотрофий. При этом, по данным исследования с использованием нейрофизиологических методик, частота выявления полирадикулоневропатии составляет 43%, в то время как клинические признаки отмечены только в 26%, что объясняет подобный широкий диапазон частоты выявления поражения ПНС при ОРЭМ.

В редких случаях также отмечено прогрессирующее, а в тяжелых встречается молниеносное течение с быстрым летальным исходом вследствие массивного церебрального отека и нарастающей внутричерепной гипертензии. Такое тяжелое фульминант-ное течение обычно имеет острый геморрагический лейкоэнцефалит Харста - одна из форм лейко-энцефалита, характеризующаяся фибринозным некрозом стенок мелких сосудов головного мозга с очагами кровоизлияния и демиелинизации. Острый геморрагический лейкоэнцефалит характеризуется острым началом, молниеносным нарастанием картины поражения головного мозга. Этому предшествует период катаральных явлений в зеве (в течение 2-4 дней), вслед за которым возникают сильные головные боли, менингиальные симптомы, нарушения сознания, судороги, гемиили тетрапарез, псевдобульбарный синдром. В ЦСЖ отмечают полиморфно-ядерный плеоцитоз, увеличение концентрации белка. Длительность заболевания составляет в среднем от 2 дней до 2 нед. Заболевание проявляет себя быстрым развитием очаговой и общемозговой неврологической симптоматикой (нарушение сознания, судороги, парезы). Подострое течение проявляется гиперкинетическим синдромом, парезами и параличами, децеребрационной ригидностью. Также отмечается нарастающее снижение интеллекта вплоть до деменции. Заболевание чаще развивается в молодом возрасте.

15.2.1.5. КЛАССИФИКАЦИЯ И КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА

Диагностические критерии ОРЭМ были предложены для детского возраста, у взрослых диагностические критерии в настоящее время не разработаны.

Выделяют классическое монофазное течение, а также ремиттирующий (возвратный вариант с аналогичной симптоматикой) и мультифазный ОРЭМ с признаками диссеминации очагов в пространстве и времени. Частота встречаемости повторных обострений болезни колеблется от 5 до 25% случаев. Наблюдаются через 6-18 мес после первого эпизода, могут характеризоваться большей тяжестью по сравнению с дебютом заболевания. При этом на возвратные формы приходится около 80% случаев, в то время как на мультифазные - 20%. По данным ряда авторов, у детей рецидив заболевания встречается намного раньше, чем у взрослых после прекращения гормональной терапии (в среднем через 6 мес).

Критерии диагноза

Критерии детского ОРЭМ:

• первое многоочаговое клинически значимое поражение ЦНС предположительно демиелини-зирующего характера;

• энцефалопатия, не объясняющаяся (не обусловленная) лихорадкой;

• отсутствие клинических симптомов и МРТ-данных, появившихся спустя 3 мес и более от начала заболевания;

• наличие патологических изменений на МРТ головного мозга на протяжении острого периода (3 мес).

Критерии диагноза монофазного ОРЭМ:

• первое многоочаговое клинически значимое поражение ЦНС с предполагаемой воспалительной этиологией;

• энцефалопатия, которая не объясняется лихорадкой;

• на МРТ типичные диффузные, плохо разграниченные, большие, более 1-2 см очаги, вовлекающие преимущественно белое вещество мозга; T_1-гипоинтенсивные очаги поражения белого вещества редки; может иметься поражение глубокого серого вещества (например, таламуса или базальных ганглиев);
• отсутствие новых симптомов, признаков или МРТ-данных спустя 3 мес после начала.

Критерии диагноза мультифазного ОРЭМ:

• новый эпизод ОРЭМ, возникающий спустя 3 мес и более после первого, который может быть связан с появлением новых или активацией предыдущих клинических симптомов и очагов.

Нейровизуализация

МРТ является основным нейровизуализационным методом диагностики ОРЭМ. Наиболее типичны для ОРЭМ крупные множественные сливные асимметричные очаги,

вовлекающие в большинстве случаев субкортикальное и центральное белое вещество, так же как и переход кортикального серого и прилежащего белого вещества больших полушарий, а также полушарий мозжечка, ствол мозга и спинной мозг; часто вовлекается глубокое серое вещество: таламус и базальные ганглии. Мозолистое тело обычно не вовлекается, однако иногда может быть поражено при наличии крупных сливных очагов.

Выделены 4 паттерна церебрального поражения при ОРЭМ по данным МРТ: 1) ОРЭМ с небольшими очагами (<5 мм); 2) ОРЭМ с большими сливными псевдотуморозными очагами с частым интенсивным окружающим отеком и масс-эффектом; 3) ОРЭМ с дополнительным симметричным двусторонним вовлечением таламусов; 4) острый геморрагический энцефаломиелит с кровоизлияниями в крупные очаги демиелинизации. При этом паттерн МРТ не относится к факторам прогноза или инвали-дизации. Большинство очагов исчезают при последующих исследованиях, однако нередко отмечается появление новых очагов в течение первых 3 мес от начала заболевания, даже при монофазном течении. Трансформация очагов в «черные дыры», а также появление новых очаговых изменений при последующих исследованиях может стать предиктором перехода ОРЭМ в РС. При проведении МРТ-диагностики в первые дни МР-картина может оказаться нормальной, а появление очагов демиелинизации может быть отсроченным (по данным ряда авторов, до 8 нед от появления клинической картины).
В ходе некоторых исследований у детей показано, что общее количество очагов не отличается при ОРЭМ и РС, но перивентрикулярные очаги чаще встречаются у детей при РС. Предложены МР-критерии дифференциальной диагностики между ОРЭМ и РС: 1) отсутствие диффузного билатерального очагового паттерна; 2) наличие «черных дыр»; 3) наличие двух или более перивентрикулярных очагов. Выявление двух из перечисленных признаков позволяет дифференцировать первую атаку РС от ОРЭМ с чувствительностью 81% и специфичностью 95%.

При сопоставлении очагов в стволе головного мозга при ОРЭМ, РС и ОМ было отмечено, что при ОРЭМ чаще отмечаются очаги в среднем мозге, при ОМ реже встречаются очаги в мосту и чаще очаги в продолговатом мозге по сравнению с ОРЭМ и РС. Очаги в стволе головного мозга при ОРЭМ чаще были билатеральными и симметричными, а при ОМ и РС - асимметричные или односторонние.

При вовлечении спинного мозга при ОРЭМ очаги обычно крупные, окруженные перифокальным отеком и локализуются в грудном отделе, в то время как при РС очаги меньше, более очерченные и имеют цервикальную локализацию.

Важным отличием от РС представляется и динамика очагов по данным МРТ: при ОРЭМ полное разрешение наблюдается у 27-55% пациентов, хотя чаще (в 45-64%) очаги исчезают частично.

Исследование спинномозговой жидкости

Учитывая частый дебют заболевания с неспецифических симптомов менингоэнцефалита, показано проведение люмбальной пункции для исключения вирусной, бактериальной или паразитарной этиологии менингоэнцефалита. Изменения ЦСЖ при ОРЭМ отмечены у большинства пациентов (70-75%), характеризуются умеренным лимфоцитарным, в редких случаях нейтрофильным плеоцитозом (>50 клеток в мл^3) и нормальным или слегка повышенным уровнем белка (до 0,5-0,7 г/л). По сравнению с пациентами с РС при ОРЭМ отмечается более высокий уровень белка и степень плейоцитоза. У $^1/_3$ больных изменения в ликворе могут отсутствовать. Олигоклональные цепи IgG в большинстве случаев не выявляются, однако, по данным ряда авторов, в некотором проценте случаев [у детей в среднем в 10-12%, а у взрослых несколько чаще (10-30%)] определяется интрате-кальный синтез олигоклональных цепей по сравнению с РС, где синтез олигоклональных IgG достигает 80-90%. В отличие от РС, где уровень интратекаль-ной олигоклональной секреции относительно постоянен, при ОРЭМ секреция олигоклональных IgG может быть транзиторной.

Патоморфологическая картина

Гистологически при ОРЭМ (по данным биопсии) отмечены периваскулярная демиелинизиация, глиоз, воспалительные инфильтраты, включающие Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки, гра-нулоциты, эозинофилы, макрофаги вокруг мелких сосудов. Острый геморрагический лейкоэнцефалит патологически сходен с ОРЭМ, но дополнительно отмечаются петехиальные геморрагии и венулярный некроз.

Несмотря на очевидное сходство между ОРЭМ и РС, которое заключается в наличии мультифокаль-ной демиелинизации с лимфоцитарной и макрофа-гальной инфильтрацией, отмечены важные отличия. Гистологические исследования при ОРЭМ показали, что микроскопические очаги очень многочисленны, появляются параллельно с клиническими проявлениями, не увеличиваются в размерах и количестве. В то же время при остром или раннем РС очаги малочис-леннее, исходно больше и увеличиваются в размерах и числе по мере течения болезни. По данным других авторов, в качестве гистопатологического отличия между ОРЭМ и РС является перивенозный или сливной паттерн демиелинизации.

15.2.1.6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

До настоящего времени при ОРЭМ, так же как и при РС, нет ни одного патогномоничного признака, в связи с чем дифференциальная диагностика может вызывать значительные трудности. Поскольку при ОРЭМ отсутствуют специфические биомаркеры, окончательный диагноз выставляется только после тщательного процесса дифференциальной диагностики, направленной на исключение других

воспалительных и невоспалительных заболеваний, которые могут протекать со сходным фенотипом.

Дифференциальная диагностика ОРЭМ достаточно сложна, так как развитие многоочагового поражения головного мозга в сочетании с нарастающей неврологической симптоматикой характерна как для острых инфекционных энцефалитов различной этиологии, так и для демиелинизирующих заболеваний (РС и его атипичных вариантов): острый (злокачественный тип) Марбурга, диффузный церебральный склероз (тип Шильдера), концентрический периаксиальный склероз (тип Балло), а также для прогрессирующего панэнцефалита ван Богарта, ПМЛ, лейкодистрофии, паранеопластических процессов.
В отличие от острого инфекционного энцефалита при ОРЭМ в ЦСЖ не наблюдается высокого плео-цитоза, увеличения содержания белка, повышенного ликворного давления. Для наиболее часто встречающегося герпетического энцефалита характерны специфические изменения височных долей с признаками некроза и геморрагий. Для ряда других энцефалитов специфических изменений МРТ нет. Это вызывает трудности для диагностики, особенно при наличии общеинфекционного начала, когнитивных и очаговых неврологических нарушений.

Молодой возраст пациентов, острое начало, наличие очагов демиелинизации наблюдаются и при дебюте РС. Дифференцировать ОРЭМ от РС во многих случаях можно только на основе данных динамического наблюдения. При ОРЭМ процесс всегда однофазный, то есть острый, а при РС - хронический. Таким образом, при РС более характерно разнообразие очагов (как острых, накапливающих контрастное вещество, так и старых). Хотя в редких случаях при дебюте могут наблюдаться только острые очаги. При ОРЭМ очаги обычно распространенные и симметричные, высокоинтенсивного однородного сигнала. Довольно часто контраст в очагах распространяется в виде колец. Также важными для дифференциальной диагностики этих заболеваний являются указания в анамнезе на предшествующие перенесенные инфекционные заболевания или вакцинации.

Некоторые формы РС имеют схожую клиническую и рентгенологическую картину с ОРЭМ. Злокачественный вариант РС - болезнь Марбурга отличается неуклонным фульминантным нарастанием очаговой неврологической симптоматики, особенно со стороны ствола головного мозга. ОМ Девика (1890) характеризуется практически одновременно возникающей демиелинизацией зрительных нервов и спинного мозга, доминирующей в клинической картине, при отсутствии изменений на МРТ головного мозга. Диффузный церебральный склероз, тип Шильдера (1912), характеризуется распространенными сливными асимметричными очагами демиелинизации в обоих полушариях мозга, стволе и мозжечке. Часто выявляется больших размеров зона демиелинизации в теменно-затылочной области с распространением на валик мозолистого тела с краевым контрастным усилением. Типично распространение такой

зоны демиелинизации с одного полушария на другое через мозолистое тело. Заболевание описано только у детей и клинически проявляется эпиприступами, признаками поражения пирамидных путей, атаксией и пси-
хопатологической симптоматикой. Концентрический склероз Балло (1928) - крайне редкое демиелини-зирующее заболевание с острым началом, при котором обнаруживаются немногочисленные, но больших размеров участки демиелинизации, перемежающиеся с нормально миелинизированными зонами, по МРТ-картине напоминающие годичные кольца на спиле дерева. Чаще наблюдается выраженный неврологический дефицит в одной проводниковой системе с отсутствием или минимальной выраженностью диссемина-ции в месте, то есть для этой болезни не характерно наличие большого количества очагов демиелиниза-ции в разных функциональных системах. Эта прогрессирующее заболевание, смерть обычно наступает через несколько месяцев. Подтвердить диагноз можно только на аутопсии.

Дифференциальный диагноз ОРЭМ с ПМЛ, лейко-дистрофией, прогрессирующим панэнцефалитом ван Богарта и паранеопластическими процессами основывается на отсутствии при этих заболеваниях: острого инфекционного начала, антител к вирусу кори, ВИЧ-инфекции, иммунодефицитных состояний, накопления контрастного вещества очагами. Неуклонно нарастают кН с последующим переходом в деменцию. Также необходимо исключить и другие заболевания (васкулиты, порфирию, митохондриальные заболевания (MELAS), центральный понтинный миелинолиз и пр.).

15.2.1.7. ЛЕЧЕНИЕ

Современные методы лечения ОРЭМ основываются на стратегии, которая оказывает эффект на вероятные патогенетические механизмы заболевания, в основе которых лежит иммунопатологический процесс, ассоциированный с Т-клеточным звеном иммунитета. Терапевтический выбор при ОРЭМ - это глюкокортикостероиды, в ряде случаев зарегистрирован хороший клинический эффект от использования плазмафереза, больших доз Ig и цитостатиков.

Приказом Минздрава России от 24 декабря 2012 г. утверждены стандарты специализированной медицинской помощи при остром рассеянном энцефаломиелите, согласно которым рекомендуется начинать лечение с пульс-доз метилпреднизолона, который назначается по 1000 мг внутривенно капельно в течение 5-7 дней. Кроме того, существуют схемы применения метилпреднизола исходя из веса больного, особенно это важно при применении у детей или взрослых с малой массой тела, в этом случае суточная доза метилпреднизола составляет 20-30 мг/кг/ день. После окончания внутривенного курса глю-кокортикостероидов следующим обязательным этапом лечения является назначение таблетированного преднизолона в дозе 1 мг/кг в течение 6-8 нед. Более раннее прекращение стероидной терапии не рекомендуется, так как преждевременная отмена (в активный период заболевания) может привести к

возврату первоначальных или к развитию новых симптомов заболевания, особенно при рецидивирующих формах ОРЭМ.
В случае ранней отмены или невозможности лечения глюкортикостероидами по медицинским показаниям (непереносимость, эрозивно-язвенный гастрит, метаболические и гемореологические нарушения и пр.), проводят операции плазмафереза с изъятием плазмы 25-35 мл/кг за сеанс. Необходимое количество сеансов плазмафереза определяется индивидуально. Рекомендуется проведение 5-7 сеансов плаз-мафереза на курс лечения. Однако следует учитывать, что требуется постоянный мониторинг состояния больного, так как выполнение плазмафереза может вызвать ряд тяжелых побочных эффектов (гиперкоагуляция, анемия, симптоматическая гипотензия, гипокалиемия, гепарин-ассоциированная тромбоци-топения и пр.), что может ограничить количество проводимых процедур.

Другим возможным вариантом лечения при неэффективности или ранней отмене глюкокортикосте-роидов и плазмафереза считается назначение больших доз внутривенных Ig. Необходимая доза внутривенных иммуноглобилинов также рассчитывается в зависимости от массы тела и составляет 2 г/кг, для достижения хорошего иммуномодулируещего эффекта требуется проведение 3-5 введений.

При подозрении на бактериальную, особенно микоплазменную инфекцию (пневмония, трахео-бронхит, воспаление верхних дыхательных путей), подтвержденную положительными серологическими реакциями, следует назначать антибактериальную терапию. В случае обнаружения в крови или ликво-ре высоких титров антител к группе герпесвирусов и другим вирусным агентам и при положительных результатах ПЦР рекомендуется добавить к лечению противовирусную терапию.

В последние годы при аутоиммунных демиели-низирующих заболеваниях ЦНС все более широкое применение находит использование цитостати-ческого препарата митоксантрона, что обусловлено его супрессорным влиянием на иммунные клетки. Однако выраженность побочных эффектов ограничивает возможность применения данного препарата. Но в случаях, не поддающихся коррекции гормональными средствами и плазмаферезом, препаратом выбора является именно митоксантрон. В среднем доза митоксантрона составляет 20 мг на курс лечения. При низкой и высокой массе тела требуется коррекция дозы.
Для восстановления нарушенных функций проводится активная метаболическая, антиоксидантная, нейропротективная и симптоматическая терапия. В подостром периоде показана активная нейрореа-билитация с привлечением методов коррекции биомеханики движений, ЛФК и нейропсихологической коррекции.

Исходя из вышесказанного следует, что, какому препарату или методу лечения будет отдано предпочтение или будет требоваться их сочетание, зависит от состояния и ответа больного на проводимое лечение.

15.2.1.8. ПРОГНОЗ

Прогноз и исходы заболевания в прошлом были достаточно пессимистичными, летальные исходы встречались достаточно часто (до 25%). У 30-35% больных оставался стойкий выраженный неврологический дефицит. Сейчас в связи с новыми методами лечения прогноз более благоприятный. Смертность составляет не более 5%, 70-90% пациентов восстанавливаются через 1-6 мес, без остаточного неврологического дефицита.

15.2.2. Оптикомиелит

ОМ (оптиконевромиелит, оптиконейромиелит, болезнь Девика, *Neuromyelitis optica,* NMO) - это идиопатическое аутоиммунное воспалительное заболевание ЦНС, характеризующееся преимущественным демиелинизирующим поражением зрительных нервов и спинного мозга при относительной сохранности головного мозга.

Код по МКБ-10: G36.0. Оптиконевромиелит [болезнь Девика].

15.2.2.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ОМ - вторая по частоте форма воспалительного демиелинизирующего заболевания после РС. Заболевание преимущественно распространено среди лиц африканского и азиатского происхождения, выходцев из стран Латинской Америки, коренных индейцев Северной Америки, индусов, где встречаемость РС невысока. В Японии среди всех демие-линизирующих заболеваний частота ОМ составляет 20-30%, в Восточной Азии, включая Гонконг и Китай, - 36%, в Индии - 10-23%, среди бразильян-цев - 15%. В европейских странах и США доля ОМ среди остальных демиелинизирующих заболеваний ЦНС составляет 1-5%. Распространенность ОМ среди представителей европеоидной расы, по данным различных эпидемиологических исследований, составляет 0,1-4,4 на 100 тыс. населения. Однако многие случаи ОМ нередко ошибочно трактуются как РС, рецидивирующий поперечный миелит, рецидивирующий ОН.

Возраст начала заболевания - от детского до пожилого со снижением частоты встречаемости после 50 лет. Средний возраст первой атаки заболевания - 35-41 год при рецидивирующем типе течения заболевания и 29 лет при монофазном течении. Женщины болеют гораздо чаще (85% случаев), чем мужчины, и обычно частота заболевания у женщин выше, чем при РС. При монофазном типе течения соотношение мужчин и женщин приближается к 1:1. Вероятность обострения повышается в III триместре беременности и в послеродовом периоде. Случаев передачи заболевания от матери к плоду не зафиксировано.

3% среди всех заболевших ОМ составляют семейные случаи, однако вклад наследственных генетических факторов в развитие заболевания не изучен. Выявлены повышенная ассоциация с аллелями гена HLA (HLA-DPB1*0501; HLA-DRB1*03), отличающимися от ассоциированных с РС.

15.2.2.2. ПАТОГЕНЕЗ

В основе ОМ лежит аутоиммунный процесс, начинающийся с активной продукции специфических антител на периферии с последующим проникновением их через ГЭБ и связыванием с белком аквапорином-4, который расположен на мембране астроцитарных ножек, участвующих вместе с капиллярами в формировании ГЭБ. Это приводит к развитию воспалительной реакции, активации системы комплемента, повышенной продукции воспалительных цитокинов (ИЛ-17, ИЛ-8, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор). Нарушение клеточных механизмов транспорта воды, повреждение ГЭБ и активная инфильтрация периваскулярного пространства клеточными элементами крови (нейтрофилами, эозинофилами) способствуют развитию демиелинизации, сосудистой гиперплазии с гиалинизацией стенок капилляров, некрозу олигодендроцитов и нейронов и образованию специфических полостей как в белом, так и в сером веществе спинного мозга. Большое значение имеют В-клеточно-индуцированные реакции, что не характерно для типичного течения РС, но наблюдается при тяжелых его формах.

В отличие от РС, в основе развития которого лежат преимущественно клеточные механизмы, ОМ является аутоиммунной астроцитопатией/каналопатией, которая имеет гуморально-опосредованный механизм.

Другими патогенетическими механизмами при ОМ являются: 1) активация клеточного иммунитета, что приводит к инфильтрации гранулоцитов и гибели астроцитов с потерей аквапорина-4, олигодендроци-тов и демиелинизации, гибели нейрональных клеток; 2) нарушение транспорта и утилизации глутамата. При действии NMO-IgG происходит уменьшение связанных с аквапорином-4 транспортеров возбуждающих аминокислот ЕААТ2, что нарушает транспорт глутамата. Также в пораженных астроцитах снижается синтез глутаминсинтетазы, превращающей глутамат в глутамин, и нарушается утилизация последнего. Таким образом, происходят высвобождение глутамата из астроцитов, его внеклеточное накопление с последующей гибелью олигодендроцитов по типу эксайто-токсичности.

15.2.2.3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клиническая картина характеризуется сочетанием синдромов ОН и/или продольно-поперечного миелита. Поражения зрительных нервов и спинного мозга в некоторых случаях могут возникать одновременно, но чаще - с временным интервалом, который может составлять месяцы, годы и даже десятилетия. Симптоматика нарастает в течение

нескольких дней, а регрессирует неделями и месяцами, зачастую с сохранением остаточного неврологического дефицита. С каждой последующей атакой неврологический дефицит накапливается и приводит к тяжелейшим нарушениям со стороны двигательной, чувствительной, зрительной и вегетативной систем. Для оценки степени выраженности неврологического дефицита, как и при рассеянном склерозе, используется расширенная шкала инвалидизации EDSS.

Поражение зрительного нерва при ОМ:
• в 80% случаях предшествует миелиту;

• может быть однолибо двусторонним;

• возникновение неврита зрительного нерва одновременно с двух сторон или последовательного с одной и другой стороны в короткий срок свидетельствует о высокой вероятности наличия ОМ;

• поражение зрительных нервов обычно тяжелое, в редких случаях - асимптомное;

• болевой синдром в области орбит;

• позитивные зрительные феномены (мерцающие огни, пятна или линии);

• односторонняя слепота развивается в 60% при рецидивирующем и в 22% случаях у пациентов с монофазным течением заболевания;

• при офтальмоскопии обнаруживается либо нормальная картина глазного дна, либо небольшая стушеванность дисков зрительных нервов и отек, в хронических случаях - атрофия и бледность дисков;

• при периметрии - квадрантная, триквадрантная или битемпоральная гемианопсия, периферические скотомы, утрата цветочувствительности.

Вовлечение спинного мозга при ОМ обычно представляет миелит протяженностью 3 и более верте-бральных сегмента. Поражение является обычно более тяжелым по сравнению с РС, с острым (на протяжении часов или дней) развитием симметричных грубых двигательных, чувствительных и тазовых нарушений. Поражение спинного мозга (миелит) при ОМ:

• в отличие от наблюдаемого при типичном РС, является обычно более тяжелым;

• острое развитие симметричных грубых двигательных (пара- и тетрапарезы), чувствительных и сфинктерных нарушений (полный поперечный миелит);

• радикулярные боли, пароксизмальные тонические спазмы и симптом Лермитта развиваются в $^{1}/_{3}$случаев при ремиттирующем течении заболевания, но крайне редки или не встречаются при монофазном течении заболевания;

• у 77-88% больных после атаки миелита имеет место частичное восстановление двигательных функций. Полный регресс не характерен;
• в 80% миелит локализуется в грудном отделе (как правило, у пациентов, положительных по антителам к аквапорину-4).

Непрекращающаяся икота, тошнота и неукротимая рвота, а также дыхательные нарушения обнаруживаются у 17% больных ремиттирующим ОМ вследствие распространения цервикального очага на продолговатый мозг. Другими симптомами поражения ствола мозга могут являться головокружение, потеря слуха, слабость лицевой мускулатуры, тригеминальные боли, диплопия, птоз и нистагм.

В отдельных случаях ОМ развивается задняя возвратная энцефалопатия, эндокринопатии (чаще всего гипоталамические дисфункции). Наиболее часто встречаются аменорея, галакторея и гиперпролакти-немия.

15.2.2.4. ТИПЫ ТЕЧЕНИЯ ОПТИКОМИЕЛИТА

Выделяют монофазный и рецидивирующий типы течения заболевания. При рецидивирующем типе (у 80% пациентов) первые атаки ОН и миелита могут быть разделены между собой по времени неделями или даже годами; на протяжении первого года обострение возникает у 55% пациентов, на протяжении первых 3 и 5 лет - соответственно у 78 и у 99%. Монофазное течение зарегистрировано у менее 20% пациентов с ОМ; у пациента одновременно развивается однолибо двусторонний неврит зрительного нерва и поперечный миелит, затем повторные эпизоды миелита и/или ОН не регистрируются. Данные пациенты чаще серонегативны по антителам к аквапорину-4 (см. ниже). ОМ протекает обычно тяжелее по сравнению с РС, восстановление после атак ОМ, как правило, неполное. Также в отличие от РС для ОМ нехарактерно вторичное прогрессирование (при ОМ встречается лишь в 2% случаев). Таким образом, основной вклад в формирование стойкого неврологического дефицита при оптиконевромиелите вносят остаточные явления обострений.

15.2.2.5. ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Определяющим методом исследования при ОМ является МРТ. У большей части пациентов МРТ, выполненная в острую фазу миелита, выявляет обширный непрерывный очаг поражения спинного мозга, который распространяется по длиннику более чем на 3 позвоночных сегмента, однако отсутствие очага или короткие очаги (менее 2 сегментов) могут определяться в периоды ремиссий или в отдаленные периоды заболевания, когда формируется атрофия спинного мозга. В острый период спинной мозг набухший и отечный, очаг может накапливать контрастное вещество, иногда в течение нескольких месяцев. В отличие от ОМ, при РС очаги демиелинизации в спинном мозге по длине обычно не превышают 1-2 позвоночных сегментов.

На МРТ головного мозга на начальных стадиях заболевания нормальная картина наблюдается у 55-84% пациентов с ОМ, однако возможно появление очагов в белом веществе в течение развития заболевания. Церебральные очаги по своей локализации имеют предрасположенность к тем участкам головного мозга, где отмечается высокий уровень имму-нореактивности к аквапорину-4 (гипоталамус, ствол головного мозга, III-IV-й желудочки).

При наличии очагов в головном мозге и затруднении дифференциального диагноза дополнительно может применяться МР-спектроскопия. Так, для ОМ характерно преобладание снижения миоинозитола (маркер нарушения функции астроцитов) по сравнению с N-ацетиласпартатом, в отличие от РС, для которого характерно преимущественное снижение N-ацетиласпартата (маркер повреждения миелина и нейрофиламентов), а снижение миоинозитола выражено в меньшей степени.

Для диагностики ОН используются следующие методы:

• оптическая когерентная томография показывает истончение ретинальных волокон;

• замедление проведения при зрительных вызванных потенциалах (пик P100) вплоть до полного отсутствия ответа;
• на МРТ в острую фазу может наблюдаться отечность зрительного нерва и накопление контрастного вещества им.

В ЦСЖ при ОМ, как правило, не выявляются изменения, может отмечаться небольшой плеоцитоз (>50 лейкоцитов в 1 мм^3), преимущественно лимфо-цитарный с наличием нейтрофилов и иногда эозинофилов - в 30%; повышение уровня белка в пределах 45-75%. Олигоклональные IgG при анализе ЦСЖ, встречаемые при РС в 90% случаях, обнаруживаются при ОМ лишь в 20-40% случаях.

Также в ликворе может быть выявлен такой неспецифический маркер аксональной нейродегенерации, как тяжелые цепи нейрофиламентов.

ОМ - единственное демиелинизирующее заболевание, при котором найден специфический маркер - антитела к аквапорину-4.

Определение антител к аквапорину-4. Первоначально антитела к AQP4 выявлялись только методом непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ). Однако в дальнейшем были разработаны и другие методы определения антител к AQP4. На настоящий момент существуют следующие методы выявления NMO-IgG из сыворотки крови больных ОМ (табл. 15.5). Все методы обладают высокой специфичностью (98-100%).

Таблица 15.5. Методы выявления антител к аквапорину-4

Метод	Чувствительность метода, %	Специфичность метода, %
Реакция непрямой	54-73	91-100

иммунофлуорес- ценции		
Радиоиммуно-преципитация	57	98
Флуороиммуно-преципитация	76	100
Иммунофер-ментный анализ	71	98
РНИФ с клеточной презентацией антигена	80-91	100
Проточная цитометрия	77	100

Предпочтительно определение антител методом РНИФ с клеточной презентацией антигена, так как, с одной стороны, он обладает высокой чувствительностью, с другой - существуют коммерческие наборы (EUROIMMUN, Германия) для определения антител к аквапорину-4 с помощью данного метода.

Концентрация антител к аквапорину-4 в 500 раз выше в плазме больных ОМ, чем в ЦСЖ, поэтому для данного исследования предпочтительно использовать сыворотку. Это позволяет предположить, что образование NMO-IgG происходит на периферии, а в ЦНС они попадают вторично. Антитела к аквапори-ну-4 обнаруживаются в сыворотке крови пациентов не только во время обострений заболевания, но и в период ремиссии, при этом, по данным большинства исследований, отсутствуют корреляции титра антител к аквапорину-4 в сыворотке крови со стадией заболевания (обострение/ремиссия), с длительностью и выраженностью неврологического дефицита (баллом по шкале EDSS).

15.2.2.6. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОПТИКОМИЕЛИТА

Первые диагностические критерии (1999) основывались исключительно на клинической картине заболевания. В 2006 г. были разработаны, а в 2008 г. уточнены современные диагностические критерии: для постановки диагноза ОМ. Эти критерии включают 3 основных критерия, которые должны присутствовать обязательно, хотя могут быть разнесены во времени, и подтверждающие критерии, из которых должен быть выявлен хотя бы один.

Основные критерии:

1) ОН с поражением одного или обоих глаз;

2) поперечный миелит с клинической картиной полного или частичного поражения поперечника спинного мозга и гиперинтенсивным очагом в T_2-режиме МРТ, распространенным на 3 и более сегмента спинного мозга;

3) отсутствие данных за саркоидоз, васкулиты, клиническую манифестацию системной красной волчанки и другие возможные причины синдрома.

Малые критерии:

1) МРТ головного мозга в норме или с изменениями, не удовлетворяющими полностью критериям Баркхоффа, отраженным в критериях Макдональда (2005): отсутствие изменений при МРТ головного мозга при дебюте заболевания (характерное для РС);

2) положительный тест на обнаружение антител к аквапорину-4 в сыворотке крови или ЦСЖ.

Данные критерии постоянно пересматриваются, поскольку не являются универсальными и в отдельных случаях не позволяют однозначно судить о наличии/отсутствии оптикимиелита. Принципиальным моментом является наличие серонегативных форм оптиконевромиелита, доля которых достигает, по некоторым данным, 20%, таким образом, отрицательный результат на антитела к аквапорину-4 не позволяет исключить диагноз оптиконевромиелита. Зачастую у данных пациентов определяются антитела к аквапорину-1 и миелин-олигодендроцитар-ному гликопротеину. Заболевание в таком случае характеризуется относительно более благоприятным течением, меньшей выраженностью неврологического дефицита и более длительными ремиссиями. Вышеуказанные антитела в настоящее время не используются в кинической лабораторной диагностике и являются перспективными дополнительными маркерами ОМ.

15.2.2.7. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику в первую очередь следует проводить с другими демиелинизирующими заболеваниями: РС и ОРЭМ (табл. 15.6).

15.2.2.8. СПЕКТР РАССТРОЙСТВ ОПТИКОМИЕЛИТА

Антитела к аквапорину-4 встречаются не только при ОМ, но и при ОМ-ассоциированных заболеваниях, имеющих картину, не совсем типичную для ОМ: наличие очагов поражения головного мозга, сопутствующих заболеваний нервной системы или системных заболеваний, оптикоспинальный или азиатский РС. В настоящее время к спектру расстройств ОМ относят ограниченные формы ОМ: идиопати-ческий продольно-распространенный миелит (очаг в спинном мозге >3 позвоночных сегментов), билатеральный единичный или повторный ОН и изолированное поражение продолговатого мозга *(area postrema);* азиатский оптикоспинальный РС; ОН или миелит, ассоциированный со специфическими для ОМ повреждениями головного мозга (гипоталамус, перивентрикулярное пространство, ствол головного мозга); ОН или продольно-распространенный миелит, ассоциированный с системными аутоиммунными заболеваниями (на данный момент описано 22 различных аутоиммуных заболевания, при которых были выявлены антитела к аквапорину-4) или новообразованиями (в данном случае поражение

зрительных нервов или спинного мозга может быть расценено как паранеопластический синдром).

Таблица 15.6. Дифференциальный диагноз оптикомиелита (наиболее типичные ситуации)

Признаки	**ОМ**	**РС**	**ОРЭМ**	**Паранеопластические миелопатии**
Предшествующая инфекция или иммунизация	Вариабельно	Вариабельно	Типично	Нет
Пол	9:1 (ж:м)	2:1 (ж:м)	Нет разницы	Нет разницы
Средний возраст начала заболевания	39	29	До 30	60
Миелит	Подострый, симметричный	Подострый, асимметричный	Подострый, мультифокальный	Вариабельный
Симптомы	ОН, миелит	Разнообразие клинических симптомов, диссеминация в пространстве и времени	Разнообразие клинических симптомов, диссеминация в пространстве	Сочетание миелопатии и ПНП
Начало и течение	Острое начало в 100% случаев, 80-90% рецидивирующее, 10-20% монофазное. Отсутствие вторичного прогрессирования	10-15% - прогрессирующее течение. 85% - ремиттирую-щее. 50% - переход во вторично-прогрессирующее	Монофазное	Хроническое прогрессирование (может имитировать первично-прогре-диентную форму РС)
МРТ головного мозга	В дебюте нет очагов. 10% гипоталамус, ствол, 3-4-й желудочки	Перивентрикулярные и субкортикальные очаги	Субкортикальные, могут поражать серое вещество	Без очаговых изменений
МРТ спинного мозга	Протяженность очагового поражения более 3 сегментов, центральная локализация	Протяженность очагового поражения более 1-2 сегмента, периферическая локализация	Вариабельные	Могут распростаняться на серое вещество, протяженные
ЦСЖ	Плейоцитознейтрофильный >50 кл/мл³. Олигоклональные комплексы 15-30%	Плейоцитозлимфо-цитарный <50 кл/мл³. Олигоклональные комплексы 85-90%	Плейоцитозлимфо-цитарный >50 кл/мл³. Олигоклональные комплексы отсутствуют	Плейоцитоз <50 кл/мл³, выраженное повышение белка. Олигоклональные комплексы 30%
Прогноз	Относительно неблагоприятный, глубокая инвалидизация через 20 лет	Со временем от умеренных до глубоких нарушений	Хороший, монофазное течение	Плохой, прикованность к коляске через 2-5 лет

В случае выявления антител к аквапорину-4 у пациентов с изолированным продольным распространенным миелитом или ОН возможна постановка достоверного диагноза ОМ-ассоциированного расстройства до развития полной клинической картины ОМ. Это позволяет своевременно начать патогенетическую терапию и предотвратить развитие последующих обострений.

Миелит и ОН - редкие состояния, которые могут возникнуть у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка и синдром

Шегрена. Половина из этих пациентов с системной красной волчанкой и треть с синдромом Шегрена являются серопозитивными по NMO-IgG, тогда как пациенты без проявлений миелита и ОН являлись серонегативными. Также у серопозитив-ных пациентов с синдромом Шегрена значимо чаще выявлялись признаки поражения зрительного нерва и спинного мозга по данным МРТ. У NMO-IgG положительных пациентов чаще выявлялись антинукле-арные антитела и SS-A/B-антитела (Sjogren syndrome autoantibody), чем у NMO-IgG отрицательных. Также у пациентов с системной красной волчанкой и синдромом Шегрена, серопозитивных по NMO-IgG, чаще выявлялись другие системные заболевания. По всей видимости, пациенты, позитивные по NMO-IgG, имеют 2 параллельно текущих аутоимунных заболевания, а неврологические симптомы являются не осложнением основного заболевания, а проявлением ОМ. Также антитела NMO-IgG и клиника оптического миелита могут выявляться при аутоиммунном тирео-идите, саркоидозе и ANCA-ассоциированных[1] васку-литах (микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера и синдром Черджа-Стросс). При выявлении положительного титра антинуклеарных антител или SSA/SSB при отсутствии клинических данных системных заболеваний нельзя исключать ОМ.

Описаны случаи сочетания миастении (преимущественно генерализованной формы) с ОМ или поперечным миелитом, в подавляющем большинстве случаев клиника миастении предшествовала ОМ или поперечному миелиту. Средняя длительность между началом миастении и ОМ/поперечного миелита составила 15 лет. У 80% проводилась тимомэктомия или лучевая терапия тимуса до развития ОМ или поперечного миелита. Сочетание развивалось преимущественно у женщин с ювенильной формой или ранним началом миастении, в данном сочетании обнаруживалось мягкое течение миастении. Таким образом, рекомендовано исследование антител к авапорину-4 у пациентов с миастенией в случае наличия атипичных зрительных или двигательных нарушений.

Диагностические критерии заболеваний из спектра расстройств оптикомиелита

В 2015 г. были пересмотрены диагностические критерии заболеваний из спектра расстройств ОМ. Определяющим фактором является статус пациента по антителам к аквапорину-4, в зависимости от этого критерии отличаются.

ОМ-ассоциированные расстройства с антителами к AQP4

• Наличие минимум одного основного клинического проявления.

• Положительный тест на антитела к аквапори-ну-4 наиболее достоверным методом (РНИФ с клеточной презентацией антигена).

• Исключение других заболеваний.

ОМ-ассоциированные расстройства без антител к AQP4 (или в случае неизвестного статуса по антителам к AQP4)

• Наличие минимум двух основных клинических проявлений вследствие одной или нескольких атак.

◊ Хотя бы одно основное клиническое проявление должно соответствовать ОН/продольному распространенному миелиту/поражению *area postrema.*

◊ Диссеминация в пространстве (2 и более различных клинических проявлений).

◊ Соответствие дополнительным МРТ-крите-риям.

• Отрицательный тест на антитела к аквапори-ну-4 наиболее достоверным методом (с клеточ-

[1] ANCA - антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

ной презентацией антигена) или невозможность оценки.

• Исключение других заболеваний.

Основные клинические проявления

1. ОН.

2. Острый миелит.

3. Синдром поражения *area postrema:* необъяснимая икота, рвота или тошнота.

4. Острое поражение ствола.

5. Нарколепсия или острый диэнцефаальный синдром с типичными очаговыми изменениями на МРТ.

6. Поражение больших полушарий с типичными очаговыми изменениями на МРТ.

Дополнительные МРТ-критерии для заболеваний из спектра расстройств ОМ без антител к AQP4 или с неизвестным статусом

1. Для острого ОН: отсутствие очагового поражения головного мозга или T_2-гиперинтенсивные очаги либо T_1-гипоинтенсивные очаги, накапливающие гадолиний-содержащее контрастное вещество, распространяющиеся более чем на половину длины зрительного нерва или переходящие на хиазму.
2. Для острого миелита: интрамедуллярные очаги, протяженностью не менее 3 смежных очагов или участок атрофии протяженностью не менее 3 смежных очагов у пациентов с наличием острого миелита в анамнезе.

3. Для синдрома поражения *area postrema:* очаги в дорсальном отделе продолговатого мозга или непосредственно в *area postrema.*

4. Для синдрома острого поражения ствола: очаги в стволе, прилежащие к 4-му желудочку или водопроводу.

15.2.2.9. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение обострений оптикомиелита

Поскольку основной вклад в формирование инва-лидизации вносят обострения оптиконевромиелита, первоочередной клинической задачей является терапия атак ОМ. На данный момент не проведены клинические исследования, адресно оценивающие препараты для лечения либо профилактики атак ОМ. Ограничениями служат низкая распространенность, тяжесть обострений, высокая инвалидизация и относительно высокая смертность в случае нелеченого ОМ.

При невозможности проведения иммунодиагностики следует расценить острый продольный распространенный миелит или двусторонний ОН (в отсутствие других причин) как первую атаку ОМ с проведением соответствующей терапии.

Для лечения атаки миелита и ОН применяют высокие дозы глюкокортикостероидов: метилпреднизолон 1000 мг/сут, в/в, на протяжении 5-7 дней подряд, с последующим переводом на таблетированный пред-низолон в дозе 1 мг/кг/сут. В случае недостаточного эффекта терапии кортикостероидами (после введения 3000 мг метилпреднизолона) или при ухудшении состояния больного на ее фоне, в случае быстрого нарастания неврологического дефицита, а также при рецидиве заболевания рекомендовано проведение сеансов плазмафереза до 7 сеансов через день с объемом удаляемой плазмы 55 мл/кг веса во время каждого сеанса (стандарт Минздрава России, утвержден приказом № 1533н).

При лечении атаки у первичных пациентов с предполагаемым диагнозом оптиконевромиелита важно проводить забор крови с целью определения NMO-IgG до начала проведения плазмафереза или введения метилпреднизолона. В противном случае возможен отрицательный результат ввиду отсутствия значимого титра антител к аквапорину-4, что затруднит диагностический поиск, а следовательно, своевременное назначение препаратов для профилактики обострений.

Профилактика обострений оптикомиелита

На данный момент стратегия профилактики обострений ОМ основана на небольшом количестве данных, полученных в результате неконтролируемых исследований. Лечение по предупреждению обострений рекомендовано проводить в течение 3-5 лет у пациентов при выявлении NMO-IgG в сыворотке, которые имеют повышенный риск развития рецидива после атаки. Основным принципом является быстрая стабилизация состояния с помощью глюкокортико-стероидов с последующей иммуносупрессивной терапией с целью дальнейшей отмены ГКС с целью минимизации их побочных эффектов. Согласно рекомендациям международной группы по изучению оптико-

невромиелита (NEMOS), препаратами первой линии являются азатиоприн и ритуксимаб.

Азатиоприн назначается в комбинации с предни-золоном. Преднизолон назначается с дозы 1 мг/кг/ сут ежедневно в течение 8 нед, с последующим снижением на 10 мг каждые 3 нед до 20 мг в день, далее следует более медленное снижение на 5 мг каждые 2 нед до 10 мг день. Азатиоприн назначается с 50 мг ежедневно, с увеличением каждую неделю на 50 мг в день до достижения терапевтической дозы 2,5-3 мг/ кг/сут. Во время терапии важно оценивать показатели клеточного состава крови и активность печеночных ферментов. Однако у 10% пациентов выявляется недостаточность тиопуринметилтранферазы - фермента, ответственного за метаболизм азатиоприна, что может привести к неэффективности данного лечения, в этом случае предпочтение должно быть отдано другим препаратам. Преимуществом является доступность данного лечения.
Наибольшее число исследований посвящено исследованию ритуксимаба (моноклональное химерное антитело к белку CD20 В-лимфоцитов) при ОМ, в том числе препарат показал свою эффективность и у детей. Индукционная терапия может быть проведена по двум схемам: 375 мг/м^{2}еженедельно в течение 4 нед (схема лечения при опухолях системы крови), либо 1000 мг еженедельно в течение 2 нед (схема лечения при ревматоидном артрите). При необходимости (появлении CD27$^+$ В-лимфоцитов, так называемых клеток памяти) курсы могут быть повторены через 6-12 мес. Однако при данном лечении остается повышенная вероятность инфекционных осложнений, в том числе ПМЛ, а также развития новообразований.

Поскольку ОМ является антитело-опосредованным процессом, обсуждается возможная эффективность внутривенного введения Ig для предотвращения повторных атак. Имеются данные наблюдения отдельных пациентов с ОМ со стабилизацией заболевания после внутривенного введения Ig в дозе 400 мг/кг в течение 5 дней ежемесячно, однако для определения оптимальных дозировок и длительности терапии необходимо проведение рандомизированных исследований. Однако для терапии острой атаки ОМ введение Ig неэффективно.

В двухлетнем исследовании подтверждена эффективность митоксантрона с ежемесячным введением 1 дозы 12 мг/м^2 в течение 6 мес с дальнейшим переходом на 3 курса по 10 мг 1 раз в 3 мес до достижения суммарной дозы в 100-120 мг. Ограничением являются такие нежелательные явления, как токсическая кардиомиопатия и миелоидная лейкемия, в связи с чем перед каждым введением препарата необходим мониторинг соответствующих витальных показателей.

Также положительные результаты лечения наблюдались при применении микофенолата мофетила (в средней дозе 2000 мг/день), ингибитора инозин-монофосфатдегидрогеназы, что приводит к нарушению синтеза гуанозина,

необходимого для пролиферации Т- и В-лимфоцитов. Преимуществом является пероральное применение, а также относительная безопасность, однако четверть пациентов вынуждена прекратить лечение вследствие развития нежелательных явлений.
Другими цитостатическими препаратами, которые применялись при ОМ и доказали эффективность в отдельных исследованиях, являются метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин и такролимус.

Важно отметить, что организация клинических исследований препаратов для лечения связана с рядом ограничений:

• малое количество участников исследования ввиду низкой абсолютной распространенности заболевания;

• невозможность назначения плацебо в соответствии с принципами биоэтики, так как без лечения риск новых обострений и неврологического дефицита значительно нарастает;

• отсутствие «золотого стандарта» терапии;

• отсутствие маркеров, критериев и шкал, позволяющих специфично оценивать терапию опти-коневромиелита.

Лечение препаратами, изменяющими течение РС, при оптиконевромиелите неэффективно (за исключением глатирамера ацетата, доказавшего свою эффективность в единичных исследованиях на малых группах пациентов). Более того, терапия интерферонами-противопоказана в связи с тем, что выявлено нарастание частоты обострений и количества и объема очагов при их применении, кроме того, выявлено повышение титра антител к аквапорину-4 при применении интерферонов-β у пациентов с ОМ. Также на данный момент имеются сообщения, что препараты второй линии ПИТРС - финголимод и натализумаб - вызывают тяжелые обострения у больных с ОМ.

Симптоматическая терапия

Отдельно должна проводиться симптоматическая терапия (для коррекции в первую очередь нарушений мочеиспускания и спастичности), а также оправдано максимально раннее начало реабилитационных мероприятий. Это способствует более быстрому восстановлению неврологического дефицита и препятствует развитию атрофии спинного мозга. Основные симптомы и группы препаратов, направленные на их купирование, приведены в табл. 15.7.

Таблица 15.7. Симптоматическая терапия при оптикомиелите

Симптом/показание	Методы лечения
Спастичность, болезненные спазмы	Баклофен по 5 мг 2-3 раза в сутки; тизанидин по 2 мг 2-3 раза в сутки, толперизон 50 мг 2 раза в сутки. Повышение дозы до оптимальной - увеличение в 2 раза не чаще 1 раза в 7 дней
Нарушения движения	Кинезотерапия, массаж, ортезотерапия, нервно-мышечная электростимуляция, мануальная терапия, занятия ЛФК
Нарушение удержания мочи	Оксибутинин - 2,5-5,0 мг/сут, повышение дозы до оптимальной - на 2,5 мг/сут каждые 2 дня. Толтеродин - 2 мг/сут, повышение дозы до оптимальной - на 1 мг/сут каждые 2-3 дня
Нарушение опорожнения мочевого пузыря	Дистигмина бромид 5 мг/сут, повышение до 10 мг/сут. Неостигмина метилсульфат 10 мг/сут, повышение до 30 мг/сут. Ипидакрил*0 20 мг/сут, повышение до 60 мг сут. Пиридоксина бромид 30 мг/сут, повышение до 60 мг/сут
Нарушение расслабления сфинктера уретры Ночное недержание мочи	Тамсулозин 0,4 мг/сут перед сном. Теразозин 1 мг/сут пеpред сном; увеличение до 5 мг/сут. Доксазозин 1 мг/сут или 0,5 мг 2 раза в сутки, увеличение до 4-8 мг/сут. Увеличение дозы в 2 раза не чаще, чем через 2 нед 10 мкг/сут интраназально на ночь, постепенно повышая до 40 мкг/сут

15.2.2.10. ПРОГНОЗ

В течение 5 лет от начала заболевания более 50% пациентов с рецидивирующим ОМ слепнут на один или на оба глаза, 50% не способны самостоятельно передвигаться. Ремиттирующее течение ОМ, высокая частота обострений в первые 2 года после первого проявления болезни, тяжесть первой атаки и сопутствующие аутоиммунные заболевания являются предикторами неблагоприятного прогноза. 5-летняя выживаемость при ОМ составляет 68% при рецидивирующем типе и 90% при монофазном. Чаще всего причиной смерти при ОМ является дыхательная недостаточность нейрогенного характера при распространении поражения на продолговатый мозг.

Однако современные подходы к терапии данного заболевания могут привести к тому, что уже в ближайшее время снизится процент тяжелой инвалидизации и смертности при данном заболевании. Так, на фоне терапии удалось достичь снижения 5-летней смертности до 5-9%.

15.2.3. Идиопатический миелит

Идиопатический миелит - воспалительное, в большинстве случаев монофазное заболевание спинного мозга неизвестной этиологии.

Коды по МКБ-10: G37.3. Острый поперечный миелит при демиелинизирующей болезни ЦНС [исключены рассеянный склероз (G35), оптиконев-ромиелит (G36.0) и другие миелиты, возникающие при заболеваниях, кодируемых в других рубриках]. Острый постинфекционный (поствакцинальный) миелит кодируется в рубрике G04.8.

15.2.3.1. ОСНОВНЫЕ ЧЕРТЫ ПАТОЛОГИИ

До настоящего времени точные причины развития идиопатического миелита остаются неизвестными, однако ряд косвенных данных позволяет предполагать аутоиммунный характер воспаления спинного мозга при этом заболевании. При исследовании ауто-и биопсийного материала спинного мозга у пациентов с идиопатическим миелитом выявляются фокальная инфильтрация ткани спинного мозга и перива-скулярных пространств лимфоцитами и моноцитами, признаки активации микроглии и астроцитов, а также демиелинизирующие и нейродегенеративные (аксонопатия) изменения различной выраженности. В отличие от РС, для идиопатического миелита характерно поражение как белого, так и серого вещества спинного мозга, в тяжелых случаях могут выявляться зоны некроза.
Взаимоотношение и нозологическая самостоятельность идиопатического и постинфекционного миелита остаются неопределенными, однако большинство авторов предполагает, что речь идет о сходных заболеваниях или одном и том же заболевании. Согласно этой концепции, идиопатическим является миелит, при котором предшествующая респираторная или гастроинтестинальная инфекция не проявлялась клинически. Такой подход позволяет предполагать ведущую роль феномена молекулярной мимикрии в патогенезе идиопатического миелита. Важно отметить, что подходы к лечению и дальнейшему наблюдению пациентов с идиопатическим и постинфекционным миелитом в настоящее время идентичны.

Большую роль в патогенезе идиопатического миелита в настоящее время отводят ИЛ-6. Показано статистически значимое увеличение концентрации данного цитокина в ликворе у пациентов с идиопати-ческим миелитом по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с РС, коррелирующее с тяжестью течения заболевания и прогнозом в отношении восстановления функций. В органотопической культуре ткани спинного мозга введение ИЛ-6 вызывает повреждение и гибель нервных клеток вследствие увеличения экспрессии индуцибельной NO-синтазы, в то время как добавление данного цитокина к культуре клеток головного мозга не вызывает подобных патологических изменений. Кроме того, интратекаль-ное введение ИЛ-6 приводит к развитию распространенной демиелинизации и аксонопатии в спинном мозге. Высокая чувствительность спинного мозга к повреждающему воздействию ИЛ-6 может быть связана с низкой экспрессией растворимого рецептора этого цитокина. Основным источником продукции ИЛ-6 при миелитах являются астроциты. В настоящее время концентрация ИЛ-6 в ликворе рассматривается как диагностический и прогностический маркер воспалительных миелопатий.

15.2.3.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость острым поперечным миелитом варьирует от 1,34 до 10,8 новых случаев в год на 1 млн населения. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой.

Выявлены два возрастных пика заболеваемости: 10-19 и 30-39 лет. В 20-30% случаев идиопатический миелит развивается в детском возрасте.

В структуре миелитов различной этиологии на долю идиопатического миелита приходится от 15,6 до 58,6%. Во Франции наиболее частыми причинами развития поперечного миелита являются системные заболевания соединительной ткани (20,8%), ОМ (17%), инфекционные и параинфекционные заболевания (17,4%), на долю идиопатического миелита приходится 15,6%, РС - 10,8%. В то же время в Бразилии и Китае идиопатический миелит является наиболее частой причиной развития острого поперечного миелита (58 и 43% соответственно).

15.2.3.3. ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика не разработана.

15.2.3.4. КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от распространенности патологического процесса по поперечнику и длиннику спинного мозга выделяют следующие варианты миелитов:

• Полный поперечный миелит характеризуется поражением половины и более поперечника спинного мозга (по данным нейровизуализа-ции) с одновременным вовлечением передних и задних отделов и клинически характеризуется двусторонними (симметричными или асимметричными) двигательными и чувствительными нарушениями в сочетании с тазовыми расстройствами, реже выявляется клиническая картина синдрома Броун-Секара.

• Парциальный поперечный миелит характеризуется поражением менее половины поперечника спинного мозга, клинически - односторонними двигательными (моноили гемипарез) нарушениями и чувствительными расстройствами по проводниковому типу.

• Продольно-распространенный миелит характеризуется распространением по длиннику спинного мозга на 3 позвоночных сегмента и более.

Данная классификация, хоть и является в определенной степени условной, удобна в клинической практике, поскольку оценка распространенности патологического процесса по поперечнику и длиннику спинного мозга позволяет ограничить перечень возможных этиологических причин развития миелита. Следует отметить, что исторически термин «поперечный миелит» использовался при выявлении у пациента поперечного уровня чувствительных нарушений (патогно-моничный признак поражения спинного мозга), а не для описания характеристик очага поражения.

15.2.3.5. ДИАГНОСТИКА

Жалобы и анамнез

При сборе жалоб и анамнеза у пациента с предполагаемым миелитом необходимо обращать внимание на следующие особенности:

• Указания на травму, онкологическое заболевание, облучение вертебральной зоны в анамнезе.

• Наличие лихорадки, кашля, симптомов интоксикации и других признаков инфекционного заболевания незадолго или совместно с появлением признаков поражения спинного мозга (характерно для миелитов инфекционной этиологии).

• Эпизоды развития очаговой неврологической симптоматики в анамнезе, в том числе, регрессировавшие без лечения (характерно для РС).

• Предшествующие эпизоды одноили двустороннего снижения зрения (характерно для РС и ОМ, в последнем случае снижение зрения, как правило, двустороннее и выраженное, полное восстановление не характерно).

• Признаки неспецифической респираторной или гастроинтестинальной инфекции за несколько недель или месяцев до появления неврологической симптоматики (может наблюдаться при постинфекционном миелите, ОРЭМ, реже – при РС и ОМ).

• Эпизоды беспричинной рвоты, тошноты, икоты при исключении патологии ЖКТ и инфекционного заболевания могут наблюдаться за несколько месяцев и даже лет до развития миелита/ОН при ОМ (вследствие поражения области *area postrema).*

• Признаки, позволяющие подозревать системное аутоиммунное заболевание (кожные высыпания, артралгии, увеит, поражение почек, легких, анемия или тромбоцитопения, рецидивирующие язвы на слизистой оболочке ротовой полости и гениталий, рецидивирующие тромбозы, повторные выкидыши и т.п.).

• Продолжительность развития и прогрессиро-вания симптомов (для воспалительных миелопатий характерно острое/подострое развитие с нарастанием симптоматики в течение нескольких дней или недель).

Клиническая картина

Клинические проявления идиопатического миелита определяются уровнем поражения и его распространенностью по поперечнику спинного мозга.

• В классических случаях клиническая симптоматика представлена остро или подостро развивающимися двусторонними двигательными и чувствительными нарушениями, которые сочетаются с расстройством тазовых функций. В значительной части случаев симптоматика бывает асимметричной, при этом двигательные нарушения и расстройства глубокой чувствительности преобладают на одной стороне, а нарушения

поверхностной чувствительности - на другой. Классический синдром Броун-Секара при идио-патическом миелите встречается редко и чаще выявляется при трансверсивной миелопатии у пациентов с РС, а также при сосудистом и травматическом поражении спинного мозга.

• В зависимости от уровня поражения спинного мозга могут выявляться нижний парапарез или монопарез (при локализации патологического процесса на грудном уровне), тетрапарез или гемипарез (при локализации на уровне шейного утолщения).

• Парез в большинстве случаев имеет характер спастического, однако в острой стадии у пациентов с обширными очагами может наблюдаться снижение мышечного тонуса и сухожильная арефлексия как проявление спинального шока. Кроме того, при протяженных и распространяющихся на серое вещество очагах поражения на шейном уровне в руках может выявляться вялый парез и снижение поверхностной чувствительности по сегментарному типу.
• Определить уровень поражения можно на основании следующих признаков: уровень нарушения поверхностной чувствительности, выпадение или снижение сухожильных рефлексов на уровне поражения, признаки дыхательной недостаточности, ослабление кашлевого толчка и наличие симптома Лермитта (при поражении шейного отдела). Кроме того, на уровне дерма-тома, иннервируемого пораженным сегментом спинного мозга, может наблюдаться гиперестезия или нейропатическая боль. В дебюте заболевания могут наблюдаться радикулярные боли.

• В редких случаях при миелите наблюдается изолированное одноили двустороннее поражение задних канатиков спинного мозга, что клинически проявляется нарушением глубокой чувствительности ниже уровня поражения и синдромом сенситивной атаксии (необходимо проведение дифференциального диагноза с подострой комбинированной дегенерацией спинного мозга вследствие дефицита витамина B_{12} или меди).

• Болезненные мышечные спазмы в мышцах бедер могут наблюдаться при воспалительных миело-патиях любой этиологии, однако они наиболее характерны для ОМ.

• При параинфекционном миелите может наблюдаться поражение конуса спинного мозга с соответствующей клинической картиной: параанестезия в перианальной области, расстройства функции тазовых органов по периферическому типу (истинное недержание мочи, кала), вегетативно-трофические нарушения без двигательного дефицита.

Инструментальная диагностика

В большинстве случаев топическая диагностика миелита не вызывает трудностей, однако в ряде случаев, особенно при тяжелом течении и развитии вялых парезов,

необходимо проведение дифференциального диагноза с полинейропатиями и другими причинами периферических парезов. Решающее значение в правильной постановке диагноза имеют результаты нейровизуализации (выявление очага поражения в спинном мозге) и электромиографического исследования.
При проведении МРТ позвоночника и спинного мозга у пациентов с идиопатическим миелитом в большинстве случаев обнаруживается очаг поражения с повышенной интенсивностью МР-сигнала в режиме T_2, занимающий более половины поперечника спинного мозга (полный поперечный миелит) и распространяющийся на 3 сегмента и более в краниокау-дальном направлении (продольно-распространенный миелит). На уровне очага поражения может наблюдаться веретеновидное утолщение спинного мозга. В большинстве случаев очаг располагается на грудном уровне. Накопление контрастного вещества может быть узловым или диффузным, по периферии. Следует отметить, что качественная визуализация структур спинного мозга возможна только при использовании томографов с напряженностью магнитного поля не менее 1,0-1,5 Тл. Нейровизуализация - важнейший этап обследования пациента с клинически установленным поражением спинного мозга, позволяющий исключить компрессионную этиологию миелопатии.

Обязательным этапом обследования любого пациента с миелитом является МРТ головного мозга, позволяющая выявить признаки распространенности патологического процесса в пространстве (для исключения РС и в некоторых случаях ОМ). При отсутствии изменений возможно выполнение мультимодальных вызванных потенциалов.

Другие методы инструментального обследования включают выполнение ЭКГ и рентгенографии органов грудной полости, при наличии очага в шейном отделе - исследование функции внешнего дыхания и анализ газового состава крови. Перед началом терапии метилпреднизолоном и плазмафереза необходимо проведение гастроскопии и дуплексного сканирования вен ног.

При наличии показаний (подозрение на системное заболевание, инфекционный генез миелита, развитие пневмонии, тазовые нарушения) спектр проводимых исследований должен быть расширен и может включать КТ органов грудной полости, эхокардиографию, УЗИ мочевого пузыря с определением остаточной мочи и другие необходимые исследования.

Лабораторная диагностика

Лабораторное обследование пациентов с миелитом включает (помимо общеклинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови, исследования содержания электролитов и коагулограммы) следующие исследования:

• Люмбальная пункция с проведением общего и биохимического анализов ликвора является абсолютно обязательной у любого пациента с подозрением на миелит.

Плеоцитоз (>10 клеток в 1 мм^3) при миелите наблюдается в 85% случаев, в то время как при острых нарушениях спиналь-ного кровообращения данный признак не регистрируется и клеточный состав ликвора остается неизменным. При идиопатическом миелите и ОМ цитоз в ликворе может превышать 50 клеток в 1 мм^3, а его клеточный состав может быть представлен не только лимфоцитами, но и нейтро-филами и эозинофилами. В редких случаях при ОМ плеоцитоз достигает 1000 и более клеток, что обязательно требует исключения инфекционного генеза заболевания путем проведения серологических проб и ПЦР. При РС, напротив, в большинстве случаев выявляется лимфоцитар-ный плеоцитоз, не превышающий 50 клеток.

• Во всех случаях целесообразно исключение инфекционного генеза миелита путем проведения серологических проб и ПЦР. Перечень предполагаемых возбудителей определяется в зависимости от клинической картины, общих симптомов, изменений в ликворе и эпидемиологических данных.

• Анализ ликвора и сыворотки крови на оли-гоклональные антитела. Интратекальный синтез олигоклональных антител наблюдается при рассеянном склерозе в 95% случаев, однако специфичность данного показателя достаточно низкая, и олигоклональные антитела также могут выявляться у пациентов с идиопатическим миелитом (18%), ОМ (20-40%), миелитом при системных заболеваниях соединительной ткани (до 50%).

• При выявлении нейровизуализационной картины продольно-распространенного миелита обязательным является исследование сыворотки крови на антитела к аквапорину-4 для исключения ОМ.

• Во всех случаях также целесообразно исследование содержания в сыворотке крови аутоанти-тел - маркеров системных заболеваний (анти-нуклеарные антитела, антитела к двуспиральной ДНК, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к фосфолипидам, при подозрении на болезнь (синдром) Шегрена - antiSSA, antiSSB), поскольку миелит при системных заболеваниях не имеет характерных клинических проявлений и часто развивается в дебюте, когда другие симптомы заболевания отсутствуют или представлены в стертом виде.

• При подозрении на паранеопластический генез миелопатии целесообразно определение в сыворотке крови антинейрональных антител и проведение онкологического поиска.

Диагностические критерии

В 2002 г. Международной рабочей группой по изучению поперечного миелита (Transverse Myelitis Consortium Working Group) были предложены диагностические критерии идиопатического миелита, включающие критерии включения и исключения (табл. 15.8). Ключевое значение для диагностики имеют:

Таблица 15.8. Диагностические критерии идиопатического миелита (Transverse Myelitis Consortium Working Group, 2002)

Критерии включения	**Критерии исключения**
1. Нарушение чувствительности, двигательной и автономной функций, клинически соответствующее поражению спинного мозга. 2. Симптомы двустороннего поражения, необязательно симметричного. 3. Четкий уровень нарушения чувствительности. 4. Исключение компрессии спинного мозга при проведении нейровизуализации (МРТ или миелография). 5. Подтверждение воспалительного генеза миелопатии одним из методов: • плеоцитоз при исследовании ликвора; • повышение IgG индекса; • накопление Gd-содержащего контрастного вещества очагом поражения *(при отрицательных результатах - повторное исследование через 2-7дней).* 6. Прогрессирование симптомов от 4 ч до 21 дня с момента начала заболевания	1. Облучение вертебральной зоны в течение предыдущих 10 лет. 2. Клиническая картина, соответствующая поражению зоны кровоснабжения передней спинномозговой артерии. 3. Признаки сосудистых мальформаций спинного мозга. 4. Серологическое или клиническое подтверждение заболеваний соединительной ткани.* 5. Манифестация инфекционного заболевания (сифилис, бор-релиоз, ВИЧ-инфекция и др.).* 6. Изменения на МРТ головного мозга, характерные для РС.* 7. Ретробульбарный неврит в анамнезе.*

* Не исключают острые поперечные миелиты, ассоциированные с другими заболеваниями.

клинические признаки;

исключение компрессионной этиологии миело-патии (по данным нейровизуализации);

подтверждение воспалительного характера (по данным нейровизуализации и исследования ликвора);

временной паттерн развития симптомов;

исключение альтернативного диагноза.

Особое внимание уделяется временной динамике развития симптомов - при идиопатическом миелите симптомы заболевания прогрессируют в сроки от 4 ч до 21 дня. Более быстрое развитие симптомов позволяет предполагать прежде всего сосудистый характер поражения спинного мозга (спинальный инсульт), в то время как прогрессирование в течение более 21 дня - компрессионную, метаболическую, токсическую и опухолевую этиологию. Обязательно подтверждение воспалительного характера поражения спинного мозга; при невыполнении данного критерия и отсутствии данных за альтернативный диагноз может быть диагностирован возможный идиопатиче-ский поперечный миелит.

15.2.3.6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Идиопатический миелит является диагнозом исключения, и его постановка правомочна только после тщательного обследования больного и исключения других причин развития миелопатии.

• При РС миелит (острая трансверсивная миело-патия) может развиваться как в дебюте заболевания, так и в рамках одного из обострений. Диагностические трудности возникают при развитии поперечного миелита в рамках КИС, при отсутствии других клинических признаков многоочагового демиелинизирующего процесса. В отличие от идиопатического миелита, при РС практически во всех случаях развивается парциальный поперечный миелит, при котором очаг поражения занимает менее половины поперечника спинного мозга, располагаясь, как правило, в боковых или задних канатиках, не вовлекает серое вещество и не распространяется более чем на 1-2 позвоночных сегмента. Выявление признаков парциального поперечного миелита с высокой долей вероятности позволяет предсказать развитие достоверного РС в будущем. У части пациентов с миелитом проведение МРТ головного мозга уже при первом обследовании позволяет поставить диагноз в соответствии с критериями Макдональда (2010). Дополнительное значение для диагностики РС имеют мультимодальные ВП и исследование ликвора и сыворотки крови на содержание оли-гоклональных антител.

• При ОМ, как и при идиопатическом миелите, в абсолютном большинстве случаев развивается продольно-распространенный полный поперечный миелит. Решающее значение в диагностике ОМ имеют выявление увеличения титра антител к аквапорину-4 в сыворотке крови, признаки поражения зрительных нервов, а также клинические и нейровизуализационные признаки поражения области *area postrema,* ствола мозга, гипоталамуса и периэпендимальной области.

• Миелит при *системных* и *аутоиммунных заболеваниях* развивается чаще всего при системной красной волчанке, болезни и синдроме Шегрена, антифосфолипидном синдроме, реже - при болезни Бехчета, системных васкулитах, ней-росаркоидозе. Ключевое значение в диагностике имеет выявление повышенного титра соответствующих аутоантител и наличие признаков поражения других органов и систем. В патогенезе поражений спинного мозга при системных заболеваниях, вероятно, играют роль и иммунный, и сосудистый факторы. Важно отметить, что более чем у половины пациентов с системной красной волчанкой и миелитом может быть выявлено увеличение титра антител к аквапо-рину-4.

• *Паранеопластические миелопатии* в большинстве случаев характеризуются хроническим прогредиентым течением на протяжении нескольких месяцев или лет с преимущественно двигательными нарушениями в виде нижнего спастического парапареза. При МРТ может выявляться протяженный, часто симметричный,

гиперинтенсивный в режиме T_2-сигнал от кор-тикоспинальных трактов, других проводящих путей или серого вещества. При исследовании ликвора могут выявляться умеренный лимфо-цитарный плеоцитоз и увеличение уровня белка, в 30% случаев - олигоклональные антитела. Также описано тяжелое быстропрогрессирую-щее течение с поражением большого количества сегментов спинного мозга и развитием некроза передних рогов, что определяет появление грубых вялых парезов и требует проведения дифференциального диагноза с ПНП. Развитие паране-опластической миелопатии может быть связано с широким спектром антинейрональных антител и часто сочетается с другими паранеопластиче-скими синдромами поражения нервной системы. В основе заболевания могут лежать опухоли различной локализации, наиболее часто - злокачественные новообразования легких и молочной железы.

• *Атопический миелит* характеризуется острым, подострым или хроническим началом, преимущественным поражением шейного отдела спинного мозга с большим вовлечением задних столбов. Атопический характер поражения подтверждается эозинофильной инфильтрацией ткани спинного мозга при проведении биопсии. Диагноз может быть установлен при отсутствии других причин и выявлении одного из трех признаков: 1) гипер-IgE-емия; 2) наличие в сыворотке крови больного специфического IgE к одному из распространенных аллергенов; 3) наличие атопического заболевания.

• Миелит может развиваться при *инфекционных заболеваниях* бактериального, вирусного, грибкового и паразитарного генеза. При вирусных миелитах, вызванных энтеровирусом-71, вирусами Коксаки и вирусами герпетической группы наблюдается неспецифическая картина поперечного миелита. В большинстве случаев выявляются воспалительные изменения в лик-воре (лимфоцитарный плеоцитоз, увеличение содержания белка), однако их отсутствие не позволяет полностью исключить вирусную природу миелита. Основой диагностики являются серологические пробы и ПЦР-диагностика, а также предшествующие или сопутствующие миелиту симптомы (везикулярная сыпь на слизистой щек за 3-7 дней до развития миелита при энтеровирусной инфекции, признаки инфекционного мононуклеоза при инфекции, вызванной ВЭБ; опоясывающий лишай при миелите, вызванном вирусом ветряной оспы). Некоторые вирусы (полиовирус, флавивирусы, энтерови-рус-71, вирусы Коксаки) имеют тропность к передним рогам спинного мозга и являются причиной развития синдрома вялого паралича. Среди бактериальных инфекций миелит наиболее часто развивается при туберкулезе, бруцеллезе, боррелиозе, микоплазменной инфекции. Диагноз основан на эпидемиологическом анамнезе, наличии других симптомов, результатах исследования ликвора, серологических проб и ПЦР.

• *Острые нарушения спинального кровообращения* (спинальный инсульт) характеризуются внезапным, быстрым развитием неврологического дефицита в отличие от идиопатического миелита, для которого характерно нарастание

симптоматики в течение нескольких дней и даже недель. Большая чувствительность передних рогов к ишемии часто приводит к появлению характерной нейровизуализационной картины в виде «глаз совы» или «глаз змеи» с селективным повышением интенсивности МР-сигнала в T_2-режиме от передних рогов или всего серого вещества. В острейшей фазе МРТ в стандартных режимах может быть неинформативной, а проведение МРТ спинного мозга в режиме ДВИ, чувствительного к острейшей ишемии, сопряжено с техническими трудностями. Распространение очага по поперечнику и длин-нику спинного мозга происходит в соответствии с сосудистой анатомией спинного мозга (Скоромец А.А. и соавт., 2003). Необходимо учитывать факторы риска развития спиналь-ного инсульта: эпизоды системной гипотензии, атеросклероз, диссекция и аневризма аорты, васкулиты, коагулопатия.

• *При артерио-венозных мальформациях* возможно развитие клинической картины как острой, так и хронической миелопатии. Выявление сосудистой мальформации возможно при проведении стандартной МРТ и МР-ангиографии. В части случаев могут визуализироваться гипо-интенсивные в режиме T_2 участки гемосидероза. Для уточнения локализации и строения маль-формации наиболее информативным методом является дигитальная субтракционная ангиография.

• *ВИЧ-ассоциированная миелопатия* развивается у 5-10% пациентов с ВИЧ-инфекцией, часто в сочетании с ВИЧ-энцефалопатией. Характеризуется преобладанием двигательных нарушений и более медленным развитием. При МРТ выявляется гиперинтенсивный в режиме T_2 очаг с преимущественным поражением задних и боковых столбов, не накапливающий контрастное вещество.

• *Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга* при дефиците витамина B_{12} и меди характеризуется преимущественным поражением задних столбов спинного мозга, что клинически проявляется расстройствами глубокой чувствительности и сенситивной атаксией. При МРТ в режиме T_2 выявляется гиперинтенсивный пролонгированный очаг в области задних столбов, напоминающий «уши кролика». Диагностика основана на клинических и нейро-визуализационных данных, а также выявлении снижения содержания витамина B_{12} или меди в сыворотке крови.

• *Пострадиационная миелопатия* может развиваться спустя несколько месяцев или лет после проведения лучевой терапии. Клиническая картина неспецифична, при МРТ выявляется отек спинного мозга и гиперинтесивный в режиме T_2-очаг соответствующей локализации, часто неоднородный, в хронической стадии - атрофия спинного мозга. В острой стадии также возможно выявление отека костного мозга в телах позвонков в области облучения, для хронической стадии характерна жировая трансформация костного мозга. Диагноз устанавливается на основании анамнеза и нейровизуализационных данных.

• Большинство причин как острой, так и хронической *компрессии спинного мозга* (вертеброгенная патология, эпидуральный абсцесс или гематома, экстрадуральные и экстамедуллярные опухоли, синовиальные и арахноидальные кисты и др.) могут быть исключены при проведении нейровизуализации. В диагностически трудных случаях необходимо учитывать, что при компрессионной миелопатии отмечается локальное накопление контрастного вещества в месте максимальной компрессии и не выявляются воспалительные изменения в ликворе.

• В части случаев может быть затруднительным проведение дифференциального диагноза миелита и *интрамедуллярных объемных образований*. При опухолях спинного мозга могут образовываться сателлитные кисты, иногда наблюдается ремоделирование костей (расширение позвоночного канала, изъявление задних отделов тел позвонков). В некоторых случаях правильный диагноз устанавливается только при динамическом наблюдении на основании постоянного накопления очагом контрастного вещества при повторном выполнении МРТ. Интрамедулляные метастазы встречаются редко и обычно выявляются в шейном отделе позвоночника, наиболее часто первичной опухолью является рак легкого. Для метастатического поражения характерно наличие большой зоны перифокального отека и накопление метастазом контрастного вещества (интенсивное гомогенное или по типу кольца в случае некротизирования центральной части опухоли).

15.2.3.7. ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

• При наличии нарушений мочеиспускания показана консультация уролога.

• Всем пациентам с идиопатическим миелитом показана консультация офтальмолога с осмотром глазного дна для исключения поражения зрительных нервов.

15.2.3.8. ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

В тяжелых случаях большое значение имеют уход за больным (повороты в кровати каждые 2 ч, протирание кожи, гигиенические мероприятия), профилактика пролежней, венозных тромбозов и тромбо-эмболических осложнений, контроль за функцией тазовых органов (катетеризация мочевого пузыря при задержке мочи, очистительные клизмы при отсутствии стула). Реабилитационные мероприятия могут включать ЛФК, массаж, электростимуляцию и другие методы.

Медикаментозное лечение

Миелит является неотложным состоянием с высоким риском развития стойкого инвалидизирующего неврологического дефицита. В связи с этим лечение необходимо начинать сразу после исключения компрессионной, сосудистой и инфекционной этиологии заболевания, не дожидаясь результатов дополнительных исследований (их

выполнение может потребовать 5-10 дней). В то же время крайне важным является забор материала для исследования до начала иммуносупрессивной терапии, поскольку ее проведение, в частности, уменьшает вероятность выявления антител к аквапорину-4. При всех воспалительных миелопатиях методом выбора является пульс-терапия метилпреднизолоном в курсовой дозе не менее 30007000 мг. При отсутствии эффекта целесообразно рассмотреть вопрос о проведении высокообъемного плазмафереза, эффективность которого при высокоактивных демиелинизирующих заболеваниях и низкой эффективности стероидов показана в рандомизированном контролируемом исследовании. По нашим данным, решать вопрос о применении плазмафереза целесообразно после введения 3000 мг метилпред-низолона, поскольку проведение плазмафереза после введения более высоких доз препарата увеличивает риск развития осложнений. При отсутствии эффекта возможно рассмотрение вопроса о применении внутривенного Ig (в курсовой дозе 2 г/кг) или циклофос-фамида.
При неполном регрессе симптомов возможно назначение преднизолона *per os* в дозе 1-1,5 мг/кг массы тела с последующим постепенным снижением дозировки в течение нескольких месяцев.

15.2.3.9. ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНОГО

Все пациенты с перенесенным идиопатическим миелитом нуждаются в длительном динамическом наблюдении, особенно при высоком риске развития РС и ОМ. Целесообразно проведение МРТ головного и спинного мозга через 3-6 мес для оценки динамики изменений очага, а также исключения распространенности патологического процесса в пространстве и во времени. Рекомендуется отказ от вакцинации, посещения бани, солярия, а также поездок в страны с жарким климатом в течение 6-12 мес.

15.2.3.10. ПРОГНОЗ

Прогноз в большинстве случаев относительно благоприятный, у большинства пациентов наблюдается полное или частичное восстановление функций. Клиническими предикторами неблагоприятного прогноза в отношении восстановления функций являются острое начало, симметричность проявлений, а также признаки спинального шока (выраженная слабость, гипотония, арефлексия) в дебюте заболевания.

15.2.4. Оптический неврит

ОН - поражение зрительного нерва вследствие воспалительного или демиелинизирующего процесса, которое приводит к подострому снижению зрения, чаще на один глаз.

Код по МКБ-10: H46. Неврит зрительного нерва.

15.2.4.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость ОН составляет 3-5 случаев на 100 тыс. человек в год. ОН приблизительно в 2 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Возрастные пики заболеваемости выпадают на возраст 15-25 лет и 55-65 лет. В структуре глазных заболеваний поражение зрительного нерва составляет 3,2%, среди них оптические невриты встречаются в 30-40% случаев. В США ОН чаще встречается у людей европеоидной, чем негроидной расы. ОН чаще развивается весной и летом. Существует генетическая предрасположенность к РБН у носителей определенных антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA-DRB1*07; HLA-DRB1*11), что указывает на связь развития заболевания с генетически обусловленными особенностями иммунного ответа.

15.2.4.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ОН - поражение зрительного нерва вследствие воспалительного или демиелинизирующего процесса. В настоящее время широко распространено деление воспалительных и демиелинизирующих заболеваний зрительного нерва на папиллит и ретробульбарный неврит. При этом под папиллитом подразумевают те формы воспаления, которые затрагивают диск зрительного нерва. В отличие от этого ретробульбар-ный неврит по определению характеризует воспаление зрительного нерва за глазным яблоком. Однако, согласно последним исследованиям, установлено, что ретробульбарный неврит редко протекает изолировано и чаще сопровождается слабовыраженными воспалительными изменениями диска зрительного нерва, что позволяет ввести единый термин «оптический неврит».

ОН может являться как самостоятельным заболеванием (идиопатический ОН), так и синдромом при различных заболеваниях.

1. При демиелинизирующих заболеваниях ЦНС

(РС, ОМ, ОРЭМ). Около 45-80% случаев РС дебютируют с поражения зрительного нерва. А большинство пациентов переносят ОН во время заболевания.

2. Параинфекционный ОН после перенесенной вирусной (герпесвирусы) инфекции и вакцинации.

3. Инфекционный ОН может наблюдаться вследствие воспаления придаточных пазух носа, а также при менингитах, туберкулезе, боррелиозе, сифилисе. Описаны поражения зрительного нерва у ВИЧ-инфицированных пациентов.

4. ОН неинфекционного характера может встречаться при системных аутоиммунных заболеваниях: саркоидоз, системная красная волчанка, болезнь Шегрена.

15.2.4.3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Большинство случаев ОН характеризуется острым или подострым началом. Как правило, поражается один глаз, у 10% пациентов одновременно или последовательно вовлекаются оба глаза. Однако достаточно часто при подробном инструментальном обследовании выявляются отклонения от нормы показателей на асимптомной стороне. По данным исследования ONTT (Optic Neuritis Treatment Trial), в которое вошло 457 пациентов в возрасте от 18 до 46 лет с односторонним ОН, два наиболее характерных симптома при оптическом неврите - снижение остроты зрения и боль в области глазного яблока.

Падение остроты зрения развивается в первые часы или дни заболевания с максимальным снижением в первые две недели. У 90% пациентов снижается острота центрального зрения. Острота зрения у большинства пациентов снижается до 0,8, около 3% пациентов способны лишь различать свет и тень. У 11% пациентов снижения остроты зрения выявлено не было.

Боль в области глаза наблюдалась у 92% пациентов, по данным ONTT, и усиливалась при движении глазного яблока, а также при надавливании на него. Боль может предшествовать снижению зрения на 1-2 дня и прекращается при восстановлении остроты зрения. Болевые ощущения связаны с раздражением оболочек зрительного нерва при тракции основаниями верхней и внутренней прямых мышц. В отдельных случаях боль может быть единственным симптомом, без снижения остроты зрения. Нередко также присутствует ГБ лобно-теменной или лобно-затылочной локализации.

Нарушение цветового зрения, не зависящее от снижения остроты зрения, характерно для ОН. По данным ONTT, 88-94% пациентов отмечали изменение цветовосприятия на стороне снижения зрения. Чаще всего имеет место потеря чувствительности к красному (протанопия) или к зеленому (дейтранопия) свету. Частой жалобой является и снижение контрастности (преобладание серого цвета) и четкости.

При оптическом неврите могут возникать жалобы на выпадение полей зрения. Чаще всего это центральная скотома и аркуатная скотома - дефект поля зрения, который начинается от слепого пятна и дугообразно распространяется в назальном направлении. При этом выпадение поля зрения соответствует направленности нервных волокон папилломакуляр-ного пучка, обеспечивающих центральное зрение, а также верхнего или нижнего аркуатного пучка. В нередких случаях обнаруживают дефекты в поле зрения интактного глаза.
При движении глазного яблока также могут возникать вспышки света (фотопсии), данное состояние считается аналогом симптома Лермитта и встречается у 30% пациентов.

Еще одним важным клиническим симптомом при оптическом неврите демиелинизирующей этиологии является нарушение зрачковых реакций.

Афферентный зрачковый дефект проявляется ослаблением зрачковой реакции и даже парадоксальной реакцией - сужением мышц радужки на свет при длительном освещении. Относительный афферентный зрачковый дефект (зрачок Маркуса Гунна) выявляется при одностороннем оптическом неврите в том случае, если второй глаз интактен. При этом содружественная реакция на свет более выражена на пораженной стороне, чем прямая по причине нарушения проведения импульсов по пораженному нерву.

У 50% пациентов обнаруживается положительный феномен Утхофа (Uhthoff), который проявляется в появлении или усугублении снижения остроты зрения, контрастности и четкости изображения после физической или эмоциональной нагрузки, принятии горячей пищи, горячих ванн, при повышении температуры окружающей среды, инсоляции. Данный симптом объясняется накоплением в слое клеточных мембран жидкости, в результате чего клетки становятся более чувствительны к действию повышенной температуры. При этом замедляется прохождение импульсов через демиелинизированные участки нервного волокна. Симптом Утхофа является чувствительным, но не специфическим клиническим признаком ОН.

У 25-35% пациентов с ОН выявляется «синдром сухого глаза» - совокупность ксеротических изменений роговицы и конъюнктивы, вызванных систематическим нарушением стабильности прероговичной пленки.

15.2.4.4. ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Офтальмоскопия

Поражение зрительного нерва при РС преимущественно наблюдается в орбитальном отделе (ретро-бульбарный неврит). При этом офтальмоскопическая симптоматика при первом обращении может отсутствовать. У отдельных пациентов и особенно после повторных эпизодов ОН наблюдается деколорация височных половин дисков зрительных нервов или тотальное его побледнение. Ход и калибр ретиналь-ных сосудов, как правило, не изменены или отмечается незначительное сужение артерий. В 25-35% случаев встречается папиллит, при этом могут выявляться воспалительные клетки в задних отделах стекловидного тела. При офтальмоскопии диск зрительного нерва гиперемирован, границы стушеваны; в перипа-пиллярной зоне могут наблюдаться штрихообразные кровоизлияния. Через 4-8 нед после снижения зрения при осмотре глазного дна в большинстве случаев выявляется побледнение диска зрительного нерва, что указывает на атрофию волокон зрительного нерва.

Периметрия

Для ОН характерны скотомы, захватывающие центральную область. Если скотома затрагивает периферическую часть поля зрения, необходимо исключать компрессионное поражение, в случае наличия четкой

верхней границы скотомы, особенно если выпадает нижняя часть поля зрения, следует предполагать развитие передней ишемической нейропатии.

Зрительные вызванные потенциалы

ЗВП дают информацию о состоянии зрительного пути от сетчатки до зрительной коры. ЗВП позволяют инструментально подтвердить факт поражения зрительного пути и определить характер повреждения.

Запись ЗВП должно выполняться с абсолютной коррекцией зрения. При подозрении на ОН выполняется исследование ЗВП на реверсивный шахматный паттерн, который наиболее чувствителен для центрального макулярного зрения. Наиболее информативными показателями при оптическом неврите являются латент-ность и амплитуда пика P100. Увеличение латентности пика P100 является следствием снижения скорости проведения по зрительному нерву в результате демиелини-зации, а стойкое снижение амплитуды пика P100 - следствие аксональной дегенерации. Чувствительность данного метода составляет 84% для РС и 92% для изолированного ОН, а специфичность - 79%.

Преимущественное увеличение латентности пика P100 наблюдается при оптическом неврите и инфиль-тративном поражении зрительного нерва, а преимущественное уменьшение амплитуды - при ишемиче-ской, наследственной и токсической нейропатии.

В остром периоде ОН снижается амплитуда пика P100 и увеличивается его латентность, по мере восстановления зрения амплитуда восстанавливается, а латентность остается увеличенной в течение года у большинства пациентов. В течение двух лет показатели ЗВП нормализуются у 19-35% больных.

При подозрении на демиелинизирующие заболевания ЦНС ЗВП используется для подтверждения многоочаговости поражения нервной системы у пациентов без жалоб на снижение зрения.

Паттерн электроретинограммы

Более детальным и информативным методом в случае развития ОН является исследование паттерна ЭРГ. У больных РС с ОН в анамнезе отмечают потерю чувствительности в поле зрения и снижение толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) - слоя аксонов ганглиозных клеток, которые формируют зрительный нерв. ЭРГ на диффузную вспышку позволяет одновременно исследовать ретинальный про-цессинг во всех слоях сетчатки, в том числе функцию фоторецепторов и биполярных клеток, чьи сигналы передаются на ганглиозные клетки. Поскольку амплитуда негативного ответа фотопической ЭРГ хорошо коррелирует с потерей аксонов ганглиозных клеток сетчатки, фотопический негативный ответ может стать полезным функциональным биомаркером функции ганглиозных клеток и их аксонов после

эпизода ОН. Амплитуда фотопического негативного ответа в ответах на все интенсивности вспышки значительно уменьшена на пораженной стороне, а также у пациентов РС, у которых никогда не был оптически неврит. В случае если ОН развился более чем за 6 мес до того, как регистрировали фотопический негативный ответ, амплитуда в ответе на стандартный стимул хорошо коррелировала со средней девиацией и зрительной чувствительностью в поле зрения, а также с толщиной СНВС. Однако при давности острого эпизода менее 6 мес изменения амплитуды фотопического негативного ответа не коррелируют с изменением толщины СНВС, поскольку потеря СНВС на момент записи фотопического негативного ответа не была завершена, кроме того, в остром периоде может присутствовать остаточный отек, искажающий корреляции.

Таким образом, угнетение фотопического негативного ответа в острый период может быть связано с ослаблением нейрональной и/или глиальной функции, а измерение амплитуды фотопического негативного ответа в фотопической ЭРГ может помочь раннему выявлению патологии. У больных РС хроническое повреждение нейронов сетчатки и их аксонов обусловлено не только явными эпизодами ОН, но также субклиническими патологическими изменениями, ассоциированными с самим заболеванием. Учитывая, что при оптическом неврите имеется локальное поражение волокон центральной сетчатки, дополнительную информацию может дать регистрация мультифо-кальных фотопических негативных ответов. Паттерн ЭРГ играет значительную роль при выяснении причины необъяснимой потери остроты зрения, когда глазное дно выглядит нормальным или когда побледнение диска не сопровождается истончением сосудов, видимой аномалией макулы или миграцией пигмента, или когда имеются только начальные признаки изменений на глазном дне на фоне значительной потери зрения.

Оптическая когерентная томография

Метод оптической когерентной томографии позволяет неивазивно прижизненно визуализировать срезы сетчатки с высокой точностью и количественно оценивать толщину слоев сетчатки с разрешением до 10 мкм. С помощью данного метода можно получить изображение поперечного среза исследуемых тканей *in vivo*. Этот метод используется при диагностике и динамическом наблюдении пациентов с патологией макулярной области сетчатки и зрительного нерва.

При обследовании пациентов с нейропатией зрительного нерва основным параметром, который оценивается при анализе результатов оптической когерентной томографии, является толщина СНВС - слоя аксонов ганглиозных клеток, которые формируют зрительный нерв. Уменьшение СНВС свидетельствует об аксональном повреждении зрительного нерва, а увеличение - о воспалении и отеке.

Толщина СНВС увеличивается в острой стадии ОН. Истончение СНВС происходит в хронической стадии (3-6 мес) ОН. Толщина СНВС после ОН при ОМ существенно ниже, чем при рассеянном склерозе, что может быть использовано для дифференциальной диагностики.

При демиелинизирующем оптическом неврите толщина СНВС снижается не только на пораженной, но инаинтактной стороне. Проспективные исследования показали, что существует определенный порог толщины СНВС, выше которого изменения в зрительном нерве не приводят к нарушению зрения, а после превышения этого порога существует корреляция выраженности зрительных симптомов и толщины СНВС.

Мультифокальная электроретинография

ЭРГ (мультифокальная ЭРГ) - гораздо менее специфичный метод функциональной диагностики поражений зрительного нерва и ганглиозных клеток сетчатки. Однако он позволяет оценить вовлечение в патологический процесс нейронов сетчатки, расположенных дистальнее ганглиозных клеток. Так, с помощью спектральной оптической когерентной томографии и регистрации мультифокальной ЭРГ был описан новый фенотип РС с первичным вовлечением сетчатки в патологический процесс. У данных пациентов имелось преимущественное истончение макулярной области со значительным снижением толщины внутреннего и наружного ядерных слоев сетчатки на фоне относительно сохранного слоя ган-глиозных клеток. По сравнению с РС классического течения данный фенотип РС отличало поражение нейронов ядерных слоев сетчатки, возникающее независимо от патологии зрительного нерва.

Магнитно-резонансная томография

При клинической картине изолированного поражения зрительного нерва рекомендуется выполнение МРТ головного мозга с контрастным усилением с целью выявления демиелинизирующего заболевания ЦНС. Накопление контрастного вещества в зрительном нерве при оптическом неврите может сохраняться вплоть до 30 дней от начала заболевания.

При впервые развившемся изолированном оптическом неврите в 23-75% случаев удается выявить характерные для РС очаги в белом веществе головного мозга. Наличие хотя бы одного подобного очага, по данным исследования ONTT, увеличивает риск перехода в РС в течение 15 лет до 72%. МРТ спинного мозга следует проводить лишь при наличии дополнительных показаний, поскольку при специальном исследовании 115 пациентов с ОН спинальную патологию при отсутствии изменений в головном мозге удалось выявить лишь у 4 пациентов.

Исследования сыворотки крови и спинномозговой жидкости

При оптическом неврите, особенно в случае рецидивирующего и/или двустороннего поражения, необходимо выполнение исследования на антитела к аква-порину-4 для исключения ОМ.

В случае развития ОН в рамках системного заболевания необходимо проводить исследование антину-клеарного фактора, уровня антинуклеарных антител, антител к двуспиральной ДНК, к β_2-гликопротеину.

В случае подозрения на инфекционный генез ОН необходимо серологическое исследование для подтверждения наличия инфекционного агента.

У 60-80% пациентов с ОН могут выявляться неспецифические изменения в ликворе: умеренный лимфоцитарный цитоз (от 10 до 100) и несколько повышенный уровень белка. У 56-69% больных удается обнаружить интратекальный синтез олигоклональных IgG, что указывает на высокий риск развития РС. Для исключения инфекционного поражения необходимо выполнять исследование ликвора на боррелиоз и сифилис.

15.2.4.5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Поражение зрительного нерва, сходное с клиническими проявлениями ОН, также может формироваться в результате ишемии, травмы, интоксикации, инфильтрации или компрессионного поражения, а также быть проявлением наследственного заболевания (табл. 15.9).

Таблица 15.9. Дифференциальный диагноз оптического неврита

Поражение	Течение	Боль	Периметрия	Офтальмоскопия	Примечание
ОН	Дни-недели	Есть	Центральная скотома	Нет изменений или папиллит	Демиелинизирующий процесс по данным МРТ. Антитела к аквпорину-4. Олигоклональные IgG в ликворе
Ишемическая нейропатия	Минуты-часы	Нет	Дефект поля зрения, не пересекающий горизонтальную линию	Отек диска зрительного нерва, кровоизлияния и экссудаты на глазном дне	Стойкий дефект зрения с плохим восстановлением; в анамнезе - сердечно-сосудистая патология
Компрессионная нейропатия	Недели-месяцы	Нет	Дефект поля зрения касается границы поля зрения (периферическая скотома)	Отек или атрофия ДЗН	Глазодвигательные нарушения, экзофтальм, изменения на МРТ
Инфильтративная нейропатия	Прогрессирование более месяца	Есть	Центральная скотома	Нет изменений, или папиллит, или отек	Положительный ответ на корти-костероиды оказывается кратковременным
Наследственная атрофия зрительных нервов Лебера	Месяцы-годы	Нет	Центральные скотомы с двух сторон	Побледнение дисков зрительных нервов	Наследственный анамнез, генетическое исследование

Токсическая нейропатия	Месяцы-годы, за исключением отравления метанолом	Нет	Двустороннее снижение зрения	Побледнение дисков зрительных нервов	Хлорамфеникол, этамбутол, метанол, цианид, изониазид, при-воопухолевые препараты

Оптический неврит параинфекционной этиологии

При параинфекционной этиологии неврит развивается через 1-3 нед после перенесенной вирусной инфекции и вакцинации против таких инфекций, как корь, ветрянка, оспа, эпидемический паротит, моно-нуклеоз, краснуха, грипп. Воспалительный процесс чаще двусторонний. На глазном дне в большинстве случаях выявляется папиллит. Болеют преимущественно дети и подростки.

Оптический неврит инфекционной этиологии

Для неврита зрительного нерва при воспалении придаточных пазух носа характерны рецидивирующие эпизоды одностороннего снижения зрения в сопровождении с сильными головными болями и признаками синусита.

На фоне первичного или вторичного сифилиса нередко развитие папиллита или нейроретинита, часто в сочетании с вялотекущим увеитом. Поражение может быть как одно-, так и двусторонним.

Изолированный ОН при туберкулезе встречается редко. Протекает по типу папиллита или нейрорети-нита, нередко сочетается с развитием туберкулемы и распространением воспалительного процесса в сетчатку и хориоидею. Чаще поражаются оба глаза.

ОН на фоне вирусной инфекции может протекать как по типу ретробульбарного неврита, так и по типу папиллита. При папиллите характерен отек с проми-ненцией в стекловидное тело, нередко с вовлечением макулы. Характерно односторонне поражение.

Нейроретинит, реже острый ретробульбарный неврит могут быть проявлением клещевого иксодово-го борелиоза. Офтальмологические проявления сочетаются с неврологической симптоматикой (парезы, атаксия, парастезии и т.д.), которые следует дифференцировать от подобных изменений при рассеянном склерозе.

Оптический неврит при системных аутоиммунных заболеваниях

ОН при саркоидозе. Поражение может быть как односторонним, так и двусторонним. При повреждении зрительного нерва гранулемой чаще отмечается концентрическое сужение полей зрения и редко - центральные и парацентральные скотомы, характерно постепенно прогрессирующее течение. ОН может быть единственным симптомом этого заболевания. Иногда офтальмоскопически можно выявить узел в толще диска зрительного нерва, который указывает на гранулематозную инфильтрацию. В стекловидном теле наблюдается воспалительная клеточная реакция.

Необходимо выполнение рентгенографии грудной клеткидля выявления поражения легких и внутри-грудных лимфоузлов.

ОН при системной красной волчанке является нечастым, но тяжелым проявлением данного заболевания. Характерно резкое одноили двустороннее снижение зрения до полного нуля (потери светоощущения). При офтальмоскопическом обследовании выявляют частичную атрофию зрительных нервов, часто рецидивирующие ретинальные артериовенозные окклюзии. Провокационными факторами являются беременность, роды, повышенная инсоляция. Поражения кожи, ливедо, алопеция, анемия, тромбоцитопения, поражения почек характерны для системной красной волчанки. Подтвердить данный диагноз позволяют лабораторные исследования (обнаружение антинуклеарных и анти-фосфолипидных антител в сыворотке крови).

ОН редко может наблюдаться **при синдроме Шегрена.** Изолированный синдром Шегрена называют первичным, а сочетанный с другими аутоиммунными заболеваниями - вторичным. Полагают, что первичный синдром, сопровождаемый васкулитом, может приводить к прогрессирующему многоочаговому поражению ЦНС с развитием у 40% больных неврологической симптоматики ПНС. Типичная для болезни Шегрена «сухая» триада и подтверждение данными биопсии слюнных желез, а также выявление антинуклеарных антител в сыворотке позволяют уточнить диагноз.

15.2.4.6. ЛЕЧЕНИЕ

В многоцентровом рандомизированном исследовании ONTT были оценены эффективность и безопасность терапии кортикостероиодами (высокие дозы внутривенно и низкие дозы перорально) в сравнении с плацебо при остром оптическом неврите. Пациенты, которые получали кортикостероиды внутривенно, восстанавливались быстрее, однако через год не было различий по остроте зрения между группами.

Основной метод лечения острого ОН - пульс-терапия метилпреднизолоном, в рамках которой препарат вводится внутривенно в общей дозе 30005000 мг (по 1000 мг в день в течение 3-5 дней). Внутривенное введение метилпреднизолона позволяет ускорить восстановление зрения. Кроме того, такая схема лечения, по данным исследования ONTT, приблизительно вдвое уменьшает риск развития РС в течение ближайших 2 лет, но не влияет на риск переход в РС в течение 5 лет.

В случае недостаточного эффекта от пульс-терапии метилпреднизолоном лечение продолжают таблети-рованным преднизолоном в дозе 1 мг/кг в течение 10-14 дней с постепенным снижением дозы. Следует отметить, что подобное пролонгирование приема кортикостероидов в первую очередь желательно для пациентов с очаговым поражением белого вещества головного мозга по данным МРТ, а также в случае двустороннего ОН.

Также возможно местное парабульбарное введение кортикостероидов при наличии противопоказаний к проведению системной пульс-терапии.

В случае развития ОН в рамках РС, ОМ, системных заболеваний соединительной ткани необходимо патогенетическое лечение основного заболевания.

15.2.4.7. ПРОГНОЗ

На 2-4-й неделе от начала заболевания зрение начинает восстанавливаться. Улучшение может длиться до 1 года. Быстрая скорость восстановления зрения до исходных значений является прогностически благоприятным признаком. Во время первых эпизодов ОН острота зрения может восстанавливаться самостоятельно, без лечения. Однако несмотря на восстановление остроты зрения такие показатели, как цветово-сприятие, контрастность, долгое время остаются сниженными. У 90% пациентов зрение восстанавливается как минимум до 0,5. Даже при грубом снижении зрения, когда пациент различает лишь свет и тень, в 64% случаев зрение восстанавливается более чем до 0,5.

У 10% пациентов развивается хронический длительный вялотекущий процесс, приводящий к атрофии зрительного нерва с медленно прогрессирующим или скачкообразным снижением зрительных функций без периодов восстановления зрения. Такое течение заболевания прогностически неблагоприятно и ведет к значительному снижению остроты зрения.

Повторный ОН развивается в 35% случаев в течение 10 лет. При этом увеличивается риск развития РС и ОМ. Наиболее важным прогностическим критерием является наличие очагов измененного сигнала по данным МРТ в белом веществе головного мозга, 72% больных с одним и более очагами на МРТ на момент развития ОН в течение 15 лет заболевают РС, в то время как среди пациентов без очагов на МРТ РС развивается лишь у 25%. Наличие олигоклональных IgG в ликворе также повышает риск развития РС.

Таким образом, для определения прогноза заболевания всем пациентам с ОН показано выполнение МРТ головного мозга. Для уточнения прогноза возможно выполнение МРТ спинного мозга, выполнение исследования сыворотки на антитела к аквапорину-4 и ликвора на олигоклональные антитела.

Список литературы

1. Воробьева А.А., Захарова М.Н. Миелит. Аутоиммунные заболевания в неврологии: Клиническое руководство / под ред. И.А. Завалишина, М.А. Пирадова, А.Н. Бойко, С.С. Никитина и др. М.: Здоровье человека, 2014. Т. 1. С. 48-66.

2. Киргизов К.И., Скоробогатова Е.В., Волкова Э.Ю. и др. Опыт применения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэ-

тических стволовых клеток при аутоиммунных заболеваниях ЦНС // Дет. больница 2013. № 2. С. 9-15.
3. Нероев В.В., Зуева М.В., Лысенко В.С. и др. Оптический неврит // Аутоиммунные заболевания в неврологии: клиническое руководство: в 2 т. / под ред. И.А. Завалишина, М.А. Пирадова, А.Н. Бойко и др. М.: Здоровье человека, 2014.

4. Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В., Брылев Л.В., Захарова М.Н., Лысенко В.С. и др. Нейродегенеративные изменения в сетчатке у больных ремитирующим рассеянным склерозом и ретробульбарным невритом: мор-фофункциональные параллели // Рос. офтальмол. журн. 2012. Т. 5, № 4. С. 63-68.

5. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А., Тиссен Т.П. Спинальная ангионеврология: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 608 с.

6. Хронические нейроинфекции / под ред. И.А. Завалишина, Н.Н. Спирина, А.Н. Бойко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 560 с.

7. Шмидт Т.Е. Дифференциальный диагноз оптического неврита (обзор литературы) // Журн. неврол. и психиатр. 2012 Т. 112, № 9. Вып. 2. Прил. Рассеянный склероз. С. 5-9.

8. Amirzargar A.A., Tabasi A., Khosravi F. et al. Optic neuritis, multiple sclerosis and human leukocyte antigen: results of a 4-year follow-up study // Eur. J. Neurol. 2005. Vol. 12, N 1. P. 25-30.

9. Araki M., Matsuoka T., Miyamoto K. et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study // Neurology. 2014. Vol. 82. P. 1302306.

10. Asgari N., Lillevang S.T., Skejoe H.P. et al. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians // Neurology. 2011. Vol. 76. P. 1589-1585.

11. Ayzenberg I., Kleiter I., Schroder A. et al. Interleukin 6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica nonresponsive to anti-CD20 therapy // JAMA Neurol. 2013. Vol. 70. P. 394-397.

12. Balcer L.J. Clinical practice. Optic neuritis // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. P. 1273-1280.
13. Beck R.W., Cleary P.A., Anderson M.M. Jr, Keltner J.L. et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 326, N 9. P. 581-588.

14. Berman M., Feldman S., Alter M. et al. Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations // Neurology. 1981. Vol. 31. P. 966-971.

15. Bevan C.J., Cree B.A. Fulminant demyelinating diseases of the central nervous system // Semin. Neurol. 2015. Vol. 35, N 6. P. 656-666.

16. Borchers A.T., Gershwin M.E. Transverse myelitis // Autoimmun. Rev. 2012. Vol. 11, N 3. P. 231-248.

17. Bourre B., Marignier R., Zephir H. et al. Neuromyelitis optica and pregnancy // Neurology. 2012. Vol. 78. P. 875879.

18. Burkholder B.M. et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis // Arch. Neurol. 2009. Vol. 66, N 11. P. 1366-1372.

19. Cabrera-Gomez J.A., Kurtzke J.F., Gonzalez-Quevedo A. et al. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba // J. Neurol. 2009. Vol. 256. P. 35-44.

20. Calabresi P.A., Balcer L.J., Frohman E.M. Retinal pathology in multiple sclerosis: insight into the mechanisms of neuronal pathology // Brain. 2010. Vol. 133. N 6. P. 1575-1577.

21. Ciccarelli O., Thomas D.L., De Vita E. et al. Low myoinositol indicating astrocytic damage in a case series of neuromyelitis optica // Ann. Neurol. 2013. Vol. 74. P. 301-305.

22. Cleary P.A. et al. Visual symptoms after optic neuritis. Results from the optic neuritis Treatment Trial // J. Neuroophtalmol. 1997. Vol. 17, N 1. P. 18-23.

23. Costanzi C., Matiello M., Lucchinetti C.F. et al. Azathioprine: Tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica // Neurology. 2011. Vol. 77. P. 659666.

24. Cree B.A.C., Lamb S., Morgan K., Chen A. et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica // Neurology. 2005. Vol. 64. P. 1270-1272.

25. Cree B.A. Acute inflammatory myelopathies // Handb. Clin. Neurol. 2014. Vol. 122. P. 613-667.

26. de Seze J., Lanctin C., Lebrun C. et al. Idiopathic acute transverse myelitis: application of the recent diagnostic criteria // Neurology. 2005. Vol. 65. P. 1950-1953.

27. Fujihara K. Neuromyelitis optica and astrocytic damage in its pathogenesis // J. Neurol. Sci. 2011. Vol. 306. P. 183-187.

28. Goh C., Desmond P.M., Phal P.M. MRI in transverse myelitis // J. Magn. Reson. Imaging. 2014. Vol. 40, N 6. P. 1267-1279.

29. Green A.J., McQuaid S., Hauser S.L. et al. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration // Brain. 2010. Vol. 133. P. 1591-1601.

30. Greenberg B.M., Frohman E.M. Immune-mediated myelopathies // Continuum (Minneap. Minn.). 2015. Vol. 21, N 1. Spinal Cord Disorders. P. 121-131.

31. Heckenlively J.R., Ferreyra H.A. Autoimmune retinopathy: a review and summary // Semin. Immunopathol. 2008. Vol. 30. P. 127-134.

32. Iyer A., Elsone L., Appleton R., Jacob A. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica // Autoimmunity. 2014. Vol. 47. P. 154-161.

33. Jacob A., Matiello M., Weinshenker B.G. et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients // Arch. Neurol. 2009. Vol. 66. P. 1128-1133.

34. Jacob A., McKeon A., Nakashima I. et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2013. Vol. 84, N 8. P. 922-930.

35. Jacob A., Weinshenker B.G., Violich I. et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients // Arch. Neurol. 2008. Vol. 65. P. 1443-1448.

36. Jarius S., Ruprecht K., Wildemann B. et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica. A multicentre study of 175patients // J. Neuroinflamm. 2012. Vol. 9. P. 14.

37. Jarius S., Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature // Brain Pathol. 2013. Vol. 23. P. 661-683.

38. Jarius S., Jacobi C., de Seze J. et al. Frequency and syndrome specificity of antibodies to aquaporin-4 in neurological patients with rheumatic disorders // Mult. Scler. J. 2010. Vol. 17, N 9. P. 1067-1073.

39. Jiao Y., Fryer J.P., Lennon V.A. et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica // Neurology. 2013. Vol. 81. P. 1197-1204.

40. Kaplin A.I., Krishnan C., Deshpande D.M. et al. Diagnosis and management of acute myelopathies // Neurologist. 2005. Vol. 11, N 1. P. 2-18.

41. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review // J. Autoimmun. 2014. Vol. 48-49. P. 134-142.

42. Khanifar A.A. et al. Retinal nerve fiber layer evaluation in multi-plesclerosis with spectral domain optical coherence tomography // Clin. Ophthalmol. 2010. Vol. 4. P. 10071013.

43. Kieseier B., Stuve O., Dehmel T. et al. Disease amelioration with tocilizumab in a treatment-resistant patient with neuromyelitis optica: implication for cellular immune responses // JAMA Neurol. 2013. Vol. 70. P. 390-393.

44. Kim S.H., Kim W., Li X.F. et al. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years // Arch. Neurol. 2011. Vol. 68. P. 1412-1420.

45. Kim S.H., Kim W., Park M.S. et al. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica // Arch. Neurol. 2011. Vol. 68. P. 473-479.

46. Kimbrough D.J., Fujihara K., Jacob A. et al. Treatment of neuromyelitis optica: review and recommendations // Mult. Scler. Relat. Disord. 2012. Vol. 1. P. 180-187.

47. Kira J. Autoimmunity in neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis: Astrocytopathy as a common denominator in demyelinating disorders // J. Neurol. Sci. 2011. Vol. 311. P. 69-77.

48. Kitley J., Leite M.I., Nakashima I. et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan // Brain. 2012. Vol. 135. P. 1834-1849.

49. Kitley J., Woodhall M., Waters P. et al. Myelinoligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype // Neurology. 2012. Vol. 79. P. 1273-1277.

50. Klistorner A., Arvind H., Nguyen T. et al. Fellow eye changes in op-tic neuritis correlate with the risk of multiple sclerosis // Mult. Scler. 2009. Vol. 15. P. 928-932.

51. Lamirel C., Newman N.J., Biousse V. Optical coherence tomography (OCT) in optic neuritis and multiple sclerosis // Rev. Neurol. (Paris). 2010. Vol. 166, N 12. P. 978-986.

52. Lennon V., Wingerchuk D., Kryzer T. et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis // Lancet. 2004. Vol. 364. P. 21062112.

53. Lucchinetti C.F., Mandler R.N., Mandler R.N. et al. A role for humoral mechanisms in the pathogeneiss of Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine // Neurology. 1989. Vol. 51. P. 1219-1220.
54. Magana S.M., Keegan B.M., Weinshenker B.G. et al. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination // Arch. Neurol. 2011. Vol. 68. P. 870-878.

55. Matiello M, Kim HJ, Kim W et al. Familial neuromyelitis optica // Neurology 2010. Vol. 75. P. 310-315.

56. Miller D.H., Weinshenker B.G., Filippi M. et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach // Mult. Scler. 2008. Vol. 14. P. 11571174.

57. Misu T., Fujihara K., Nakashima I., Sato S., Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica // Neurology. 2005. Vol. 65. P. 14791482.

58. Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis: a longitudinal study / L. Leocani, M. Rovaris, F.M. Boneschi, S. Medaglini et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2006. Vol. 77, N 9. P. 1030-1035. Epub 2006 May 30.

59. Papadopoulos M.C., Bennett J.L., Verkman A.S. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies // Nat. Rev. Neurol. 2014. Vol. 10. P. 493-506.

60. Pittock S.J., Lennon V.A., McKeon A. et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study // Lancet Neurol. 2013. Vol. 12. P. 554-562.

61. Popescu B.F.G., Lennon V.A., Parisi J.E. et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, andpathogenic implications // Neurology. 2011. Vol. 76. P. 1229-1237.

62. Presas-Rodriguez S., Grau-Lopez L., Hervas-Garcia J.V. Myelitis: Differences between multiple sclerosis and other aetiologies // Neurologia. 2015, Sep 14. pii: 0213-4853(15)00181-4.

63. Reich D.S., Smith S.A., Gordon-Lipkin E.M. et al. Damage to the optic radiation in multiple sclerosis is associated with retinal injury and visual disability // Arch. Neurol. 2009. Vol. 66. P. 998-1006.

64. Sato D., Callegaro D., Lana-Peixoto M.A. et al. Treatment of neuromyelitis optica: an evidence based review // Arq. Neuropsiquiatr. 2012. Vol. 70, N 1. P. 59-66.

65. Scott T.F., Frohman E.M., De Seze J. et al. Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 2011. Vol. 77, N 24. P. 2128-2134.

66. Sellner J., Boggild M., Clanet M. et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica // Eur. J. Neurol. 2010. Vol. 17. P. 1019-1032.

67. Talman L.S., Bisker E.R., Sackel D.J. et al. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis // Ann. Neurol. 2010. Vol. 67. P. 749-760.

68. Tradtrantip L., Zhang H., Saadoun S. et al. Antiaquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica // Ann. Neurol 2012. Vol. 71. P. 314322.

69. Transverse Myelitis Consortium Working GrouP. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis // Neurology. 2002. Vol. 59, N 4. P. 499-505.

70. Trebst C., Jarius S., Berthele A. et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) // J. Neurol. 2014. Vol. 261. P. 1-16.

71. Waldrup B.C. Identifying transverse myelitis in the emergency care arena // Adv. Emerg. Nurs. J. 2009. Vol. 31, N 2. P. 131-139.

72. Watanabe S., Misu T., Miyazawa I. et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses inneuromyelitis optica: a retrospective analysis // Mult. Scler. 2007. Vol. 13. P. 968974.

73. Watanabe S., Nakashima I., Misu T. et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica // Mult. Scler. 2007. Vol. 13. P. 128-132.

74. Waxman S.G., Black J.A. Retinal involvement in multiple sclerosis // Neurology. 2007. Vol. 69. P. 1562-1563.

75. Weinshenker B., Wingerchuk D., Vukusic S. et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse following longitudinally extensive transverse myelitis // Ann. Neurol. 2006. Vol. 59. P. 566-569.

76. Weinshenker B.G., Barron G., Behne J.M. et al. Challenges and opportunities in designing clinical trials for neuromyelitis optica // Neurology. 2015. Vol. 84. P. 18051815.

77. Wingerchuk D.M., Lennon V.A., Lucchinetti C.F. et al. The spectrum of neuromyelitis optica // Lancet Neurol. 2007. Vol. 6. P. 805-815.

78. Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders // Neurology. 2015. Vol. 85. P. 177-189.

79. Wingerchuk D.M., Hogancamp W.F., O'Brien P.C., Weinshenker B.G. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) // Neurology. 1999. Vol. 53. P. 11071114.

80. Wingerchuk D.M., Pittock S.J., Lucchinetti C.F., Lennon V.A. et al. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica // Neurology. 2007. Vol. 68. P. 603-605.

Глава 16. Травматическое поражение центральной нервной системы

А.А. Потапов, В.В. Крылов, А.Г. Гаврилов, А.Э. Талыпов, С.С. Петриков

16.1. ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА

Травматизм, прежде всего черепно-мозговой, в конце XX в. стал актуальной проблемой не только здравоохранения, но и любой общественной системы в целом. Повреждение мозга - одна из главных причин смертности и инвалидиза-ции населения, а лицам молодого возраста принадлежит трагическое 1-е место. Частота ЧМТ в среднем составляет 3-4 на 1000 населения. Причины черепно-мозгового травматизма значительно различаются в зависимости от социальных, географических, погодных, демографических и иных факторов. Ежегодно в России ЧМТ получают около 600 тыс. человек. Из них 50 тыс. погибают, а еще 50 тыс. становятся официальными инвалидами. Количество инвалидов вследствие повреждений мозга к концу XX в. достигло в России 2 млн человек.

16.1.1. Принципы классификации черепно-мозговой травмы

Классификацию ЧМТ основывают на ее биомеханике, виде, типе, характере, форме, тяжести повреждений, клинической фазе, периоде течения, а также исходе травмы.

По биомеханике различают следующие виды ЧМТ:

• ударно-противоударную (ударная волна, распространяющаяся от места приложения травмирующего агента к голове через мозг к противоположному полюсу с быстрыми перепадами давления в местах удара и противоудара);

• ускорения-замедления (перемещение и ротация массивных больших полушарий относительно более фиксированного ствола мозга);

• сочетанную (когда одновременно воздействуют оба механизма).

По виду повреждения:

• очаговые, обусловленные преимущественно ударно-противоударной травмой (характеризуются локальными макроструктурными повреждениями мозгового вещества различной степени тяжести, включая участки разрушения с образованием детрита, геморрагического пропитывания мозговой ткани, точечные, мелко- и крупноочаговые кровоизлияния в месте удара, противоудара, по ходу ударной волны);

• диффузные, обусловленные преимущественно травмой ускорения-замедления (характеризующиеся натяжением и распространенными первичными и вторичными разрывами аксонов в семиовальном центре, подкорковых образованиях, мозолистом теле, стволе мозга, а также точечными и мелкоочаговыми кровоизлияниями в этих же структурах);

• сочетанные - одновременно выявляются очаговые и диффузные повреждения головного мозга.

По генезу поражения:

• первичные поражения: очаговые ушибы и размозжения мозга, диффузные аксональные повреждения, первичные внутричерепные гематомы, разрывы ствола, множественные внутримозговые геморрагии;

• вторичные поражения: в результате воздействия вторичных внутричерепных факторов, таких как отсроченные гематомы (эпидуральные, субдураль-ные, внутримозговые), нарушения гемо- и ликвороциркуляции в результате субарахноидального или внутрижелудочкового кровоизлияния, увеличения объема мозга или его набухания вследствие отека, гиперемии или венозного полнокровия, внутричерепной инфекции и др.; в результате воздействия вторичных внечерепных факторов: артериальной гипотен-зии, гипоксемии, гиперкапнии, анемии и др.

По типу ЧМТ:

• изолированная (если отсутствуют какие-либо внечерепные повреждения);

• сочетанная (если механическая энергия одновременно вызывает внечерепные повреждения);

• комбинированная (если одновременно воздействуют различные виды энергии: механическая и термическая или лучевая или химическая).

По характеру с учетом опасности инфицирования внутричерепного содержимого:

• закрытая - повреждения без нарушения целостности покровов головы либо с поверхностными ранами мягких тканей без повреждения апоневроза; переломы костей свода черепа, не сопровождающиеся ранением прилежащих мягких тканей и апоневроза;

• открытая - при наличии ран мягких покровов головы с повреждением апоневроза, либо перелом костей свода черепа с повреждением прилежащих мягких тканей, либо перелом основания черепа, сопровождающийся кровотечением или ликвореей (из носа или уха); при целостности ТМО открытую ЧМТ относят к непроникающей, а при нарушении ее целостности - к проникающей.

По тяжести ЧМТ делят на 3 степени: легкую, средней тяжести и тяжелую. При соотнесении этой рубрикации со шкалой комы Глазго (ШКГ) легкую ЧМТ оценивают в 13-15 баллов, среднетяжелую - в 9-12 баллов, тяжелую - в 8 баллов и менее.

16.1.2. Диагностика и лечение легкой черепно-мозговой травмы

Легкая ЧМТ доминирует в структуре черепно-мозгового травматизма - на ее долю приходится до 95% всех повреждений головного мозга. Представляют большой

интерес разработанные оперативной группой Европейской федерации невропатологов рекомендации по легкой ЧМТ [166-168].
Выработанные рекомендации в основных своих положениях соответствуют результатам анализа, представленным в работе F. Servadei и соавт. [153].

16.1.2.1. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Легкая травма головного мозга является следствием тупого удара с внезапным ускорением, торможением или ротацией головы, обусловливающим кратковременную потерю сознания и амнезию, а к моменту поступления в стационар уровень сознания соответствует 13-15 баллов ШКГ. Если потеря сознания составляет максимально 30 мин и посттравматическая амнезия длится менее 60 мин, исход, как правило, хороший, особенно при отсутствии риск-факторов.

Выделяют следующие категории пострадавших, получивших травму головы и поступивших в стационар с 13-15 баллами ШКГ.

0 - ШКГ=15, не было потери сознания, нет посттравматической амнезии, нет риск-факторов.

1 - ШКГ=15, выключение сознания <30 мин, посттравматическая амнезия <1 ч, нет риск-факторов.

II - ШКГ=15, риск-факторы присутствуют.

III - ШКГ=13-14, выключение сознания <30 мин, посттравматическая амнезия <1 ч с присутствием или отсутствием риск-факторов.

Категорию 0 относят к травме головы без повреждения головного мозга.

Категории I, II, III относят к легкой травме головного мозга.

Легкая травма может вызвать различные внутричерепные нарушения, которые могут потребовать нейрохирургического вмешательства. ***КТ является «золотым стандартом» в диагностике ЧМТ и безопасным методом для пострадавших.*** По данным КТ, легкая травма головного мозга может порой сопровождаться оболочечными гематомами, субарахноидальным кровоизлиянием, повреждениями вещества мозга, а также переломами свода и основания черепа. Частота их встречаемости варьирует между 3-13% у пострадавших с 15 баллами ШКГ и до 25-37,5% у пострадавших с 13 баллами ШКГ.

16.1.2.2. НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Экстрацеребральные гематомы

Частота экстрацеребральных гематом при легкой травме головного мозга является низкой. Они встречаются при 15 баллов по ШКГ и отсутствии признаков нарушения сознания в анамнезе в 1 из 31 370 случаев (0,006%). У пострадавших, поступающих в стационар с 13 баллами по ШКГ, частота экстрацеребральных гематом может достигать 12,7%.

Прогноз после удаления оболочечных гематом при легкой травме головного мозга (если операция была произведена своевременно) обычно хороший.

16.1.2.3. РИСК-ФАКТОРЫ

Выделены следующие риск-факторы для развития интракраниальной патологии после легкой травмы головного мозга: 1) *неясный анамнез случившегося;* 2) *продолжительная посттравматическая амнезия;* 3) *ретроградная амнезия длительностью свыше 30 мин;* 4) *травма головы и шеи, клинические признаки перелома черепа (перелом основания или вдавленный перелом свода);* 5) *сильная ГБ;* 6) *рвота;* 7) *фокальный неврологический дефицит;* 8) *судороги;* 9) *возраст менее 2 лет;* 10) *возраст больше 60 лет;* 11) *нарушения коагуляции;* 12) *высокая энергия повреждающего фактора;* 13) *интоксикация алкоголем, наркотиками, лекарствами.*

С их учетом сформулированы следующие рекомендации:

Первичный выбор начального лечения пострадавших с легкой травмой головного мозга требует идентификации пострадавших с риском интракраниальных нарушений, особенно тех, которые могут нуждаться в нейрохирургическом вмешательстве. Выбор схемы клинического решения основывающийся на присутствии или отсутствии риск-факторов может облегчить этот процесс.

16.1.2.4. ИССЛЕДОВАНИЯ

Краниография недостаточно информативна в диагностике легкой травмы головного мозга. Пострадавшим, у которых КТ не обнаружила отклонений, рекомендуется выполнить МРТ, особенно в тех случаях, когда долго сохраняется какая-либо симптоматика. Вместе с тем в настоящее время нельзя дать рекомендации по использованию ПЭТ и ОФЭКТ в начальной фазе легкой травмы головного мозга. Биохимические маркеры при легкой травме головного мозга в настоящее время представляют больше исследовательский, чем практический интерес.

16.1.2.5. ПЕРВИЧНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСТРАДАВШИХ

Каждый пострадавший с травматическим повреждением головного мозга требует тщательного неврологического и хирургического осмотра. Выяснение обстоятельств травмы, особенно от свидетелей

происшествия или персонала, оказавшего первую помощь, важно для установления длительности потери сознания и амнезии.

У пострадавших (категория 0) в КТ нет необходимости. У I категории пострадавших с легкой травмой головного мозга КТ рекомендуется. А у пострадавших с легкой травмой головного мозга II и III категории КТ является обязательным. Если КТ не выявляет патологии, пострадавших I категории можно не госпитализировать. Повторные КТ-исследования выполняются, если первоначальная КТ выявила отклонения либо у пострадавшего имеются те или иные факторы риска.

16.1.2.6. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пострадавших с легкой травмой головы II и III категорий необходимо госпитализировать. Внимание должно быть уделено диагностике интракраниальных повреждений, уточнению длительности посттравматической амнезии (последнее важней для исхода, чем баллы по ШКГ при поступлении).

Повторное неврологическое исследование должно быть проведено с частотой, определяемой клиническим состоянием пострадавшего и наличием изменений на КТ. Рекомендуется повторять неврологическое обследование каждые 15-30 мин, а при стабильном состоянии - каждые 1-2 ч. При наличии неврологической симптоматики, которая может быть обусловлена интракраниальными причинами, КТ целесообразно повторить.

16.1.2.7. СУДОРОЖНЫЕ ПРИСТУПЫ

Риск их развития при легкой травме головного мозга невелик. Поэтому обычно противоэпилепти-ческие препараты профилактически не назначаются.

16.1.2.8. ПЕРЕЛОМЫ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА

Наличие признаков перелома основания черепа повышает риск развития менингита, однако мнения о профилактическом назначении антибиотиков противоречивы. Поэтому сделан вывод, что целесообразность введения антибиотиков с целью предупреждения менингита у пострадавших с клиническими признаками перелома основания черепа и ликвореей подлежит дальнейшему изучению.

16.1.2.9. БОЛЬНЫЕ, ПРИНИМАЮЩИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

У каждого пострадавшего с травмой головы, особенно старше 60 лет, обязательно надо уточнять, не находится ли он на антикоагулянтной терапии. Все пострадавшие с травмой головы, получающие антико-агулянтную терапию, должны иметь свой формуляр. Их следует госпитализировать для неврологического наблюдения. Если КТ

обнаруживает интракраниаль-ную гематому, свертывающая система должна быть откорректирована немедленно.

16.1.2.10. ПОСТЕЛЬНЫЙ РЕЖИМ

Рекомендации в отношении необходимости или длительности постельного режима при легкой травме головного мозга не выработаны.

16.1.2.11. ВРАЧЕБНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Рекомендуется всех пострадавших II категории с легкой травмой головного мозга через 1-2 нед после выписки из больницы обследовать по крайней мере 1 раз, амбулаторно. Пострадавшие, которые были отпущены из больницы сразу после обследования по поводу ЧМТ, должны наблюдаться врачом по месту жительства, который при необходимости может направить его на консультацию к неврологу.

Нейропсихологическое исследование рекомендуется проводить спустя 6 мес у пациентов с постоянными жалобами; оно позволяет определить, являются ли жалобы органическими по происхождению или результатом преморбидных особенностей личности, страха, психологического стресса, обусловленного травмой или другими нарушениями.

Изложенные рекомендации по легкой травме головного мозга, конечно, не идеальны и не охватывают весь спектр вопросов этой проблемы нейро-травматологии. Они не всегда успешно разрешают противоречия между тяжестью состояния пострадавших и тяжестью повреждений мозга. И тем не менее построенные на метаанализе эти рекомендации конкретны, имеют количественное подтверждение и доказательность.

16.1.3. Диагностика и лечение тяжелой черепно-мозговой травмы

16.1.3.1. ОРГАНИЗАЦИЯ НЕЙРОТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Первичная помощь пострадавшим с тяжелой черепно-мозговой травмой

Необходимо восстановление и поддержание жизненно важных функций: дыхания (восстановление проходимости дыхательных путей, устранение гипо-вентиляционных нарушений - гипоксемии, гипер-капнии) и кровообращения (устранение гиповолемии, артериальной гипотензии и анемии.

Госпитализация пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой

Пострадавшие с диагнозом «тяжелая ЧМТ» должны быть госпитализированы в отделение нейрохирургии или нейрореанимации многопрофильного стационара скорой медицинской помощи. При отсутствии в регионе отделения нейрохирургии или нейрореа-нимации пострадавших госпитализируют в отделение травматологии или общей реанимации.

Стационар, в который поступают пострадавшие с ЧМТ, должен быть оснащен круглосуточно работающим компьютерным томографом. Врачи-нейрохирурги должны пройти подготовку по оказанию помощи пострадавшим с ЧМТ.

16.1.3.2. ОБСЛЕДОВАНИЕ ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В ОТДЕЛЕНИЕ

При поступлении больного в отделение нейрохирургии или нейрореанимации проводится детальный клинико-неврологический осмотр с оценкой уровня бодрствования по ШКГ, что коррелирует с принятыми в России степенями угнетения сознания: 15 баллов по ШКГ соответствуют ясному сознанию, 13-14 баллов - умеренному оглушению, 11-12 баллов - глубокому оглушению, 9-10 баллов - сопору, 6-8 баллов - умеренной коме, 4-5 баллов - глубокой коме, 3 балла - терминальной (атонической) коме. Кроме того, оцениваются очаговые, глазодвигательные, зрачковые и бульбарные расстройства. Необходимо повторять осмотр и оценку степени бодрствования пострадавшего в динамике.

Нейровизуализация при тяжелой черепно-мозговой травме

При ЧМТ необходимо выяснить механизм травматического повреждения, распространенность, степень поражения головного мозга и черепа. Различные методы нейровизуализации играют важнейшую роль в выявлении повреждений, их классификации, оценке распространенности, сортировке пациентов для экстренных хирургических вмешательств или консервативного лечения. Современные КТ и МРТ позволяют глубже понимать патофизиологические механизмы травмы, определять первичные и вторичные повреждения мозга. Мы остановимся преимущественно на методах нейровизуализации, наиболее используемых при тяжелой черепно-мозговой травме.

Рентгеновские методы диагностики

Рентгенография остается полезным методом в диагностике повреждений костных структур, проникающих ранений, интракраниальных рентгеноконтраст-ных инородных тел, однако при наличии КТ ее роль значительно снизилась.

В настоящее время рентгеновская КТ заняла ведущую место в диагностике ЧМТ, позволяя быстро выявлять острые внутричерепные кровоизлияния и их локализацию, масс-эффект и отек, очаги ушиба и размозжения мозга, определять размеры и конфигурацию желудочковой системы, переломов костей черепа, наличие инородных тел. Другими преимуществами являются доступность, совместимость с медицинскими приборами жизнеобеспечения. Вместе с тем КТ обладает низкой чувствительностью в диагностике микрогеморрагических и негеморрагических повреждений, характерных для диффузных аксональ-ных повреждений, очагов ушибов, локализующихся в структурах, прилежащих к костям основания и свода черепа, острых ишемических и

гипоксических нарушений, внутричерепных геморрагий в подострой и хронической стадиях.

КТ является методом выбора для первичного обследования пациентов в остром периоде ЧМТ разной степени тяжести.
При выполнении КТ следует определить: наличие, локализацию и объем геморрагий и гематом, наличие и распространенность отека мозга; наличие, локализацию, структуру и распространенность ушибов вещества мозга; положение срединных структур мозга и степень их смещения; состояние ликворосо-держащей системы мозга (величина, форма, положение, деформация желудочков), состояние цистерн мозга; состояние борозд и щелей мозга, состояние костных структур свода и основания черепа (наличие и вид переломов), состояние и содержимое придаточных пазух носа, состояние мягких покровов черепа.

Повторное КТ-исследование показано при ухудшении неврологического состояния или нарастания ВЧД, особенно в первые 72 ч после травмы для диагностики отсроченных внутричерепных гематом, ишемических проявлений и отека мозга

При краниофациальных повреждениях и подозрении на ликворею необходимо КТ-исследование выполнять как в аксиальной, так и во фронтальной и сагиттальной проекциях, используя 3D-реформаты. При подозрении на повреждение шейного отдела позвоночника или наличие других сочетанных повреждений следует выполнять ренгенографию или КТ.

Относительным противопоказанием к проведению КТ головного мозга является выраженная нестабильность гемодинамики - неуправляемая артериальная гипотензия - систолическое давление ниже 90 мм рт.ст. при постоянной инфузии вазопрессоров.

Магнитно-резонансная томография головного мозга

МРТ еще не получила широкого применения в остром периоде ЧМТ из-за ряда ограничений и противопоказаний (наличие металлических имплантов, необходимости амагнитного оборудования для мониторинга и ИВЛ, длительность процедуры исследования и пр.). Вместе с тем МРТ, по сравнению с КТ, обладает более высокой чувствительностью в диагностике повреждений структур мозга прилежащих к костям свода и основания черепа, диффузным и очаговым микрогеморрагическим и негеморрагическим повреждениям мозолистого тела, базальных ганглиев, таламусов и ствола мозга, характерных для диффузного аксонального повреждения. МРТ также является более чувствительным методом выявления острых гипоксических и ишемических повреждений мозга, подострых и хронических геморрагий, дифференцировании разных видов отека мозга.
На основе серии исследований, проведенных с использованием разных последовательностей МРТ, была предложена новая классификация локализации

и тяжести повреждения полушарных и стволовых структур мозга, включающая 8 градаций:

• 1 - отсутствие признаков паренхиматозных повреждений;

• 2 - очаги повреждений корково-субкорти-кальной локализации, белое вещество;

• 3 - повреждение мозолистого тела ±2;

• 4 - повреждение подкорковых образований и/ или таламуса с одной или двух сторон ±(2-3);

• 5 - одностороннее повреждение ствола на любом уровне ±(2-4);

• 6 - двухстороннее повреждение ствола на уровне среднего мозга ±(2-4);

• 7 - двухстороннее повреждение ствола на уровне моста ±(2-6);

• 8 - двухстороннее повреждение продолговатого мозга ±(2-7).

Каждая последующая градация может включать признаки предыдущих. Новая классификация повреждений головного мозга, основанная на МРТ-данных, показала высоко достоверную корреляцию с тяжестью состояния пострадавших и исходами травмы, а следовательно, может быть использована для прогнозирования исходов ЧМТ.

У пострадавших с ЧМТ и несоответствием клинического состояния данным КТ показано выполнение МРТ. При выборе режимов и последовательностей МРТ необходимо учитывать механизмы травмы, наличие очаговых или диффузных повреждений, локализацию внутричерепных кровоизлияний и гематом.

С целью диагностики негеморрагических повреждений головного мозга целесообразно использовать, наряду с рутинными, такие последовательности, как FLAIR, диффузионно-взвешенную и диффузионно-тензорную МРТ. Для диагностики микрогеморрагий, а также геморрагий в поздние сроки после травмы показано применение современных режимов градиентного эха с высоким пространственным разрешением таких, например, как SWI или SWAN.
Для диагностики диффузных аксональных повреждений мозга целесообразно выполнять диффузионно-тензорную МРТ в динамике с количественной оценкой показателей фракционной анизотропии в стволе мозга, по ходу кортикоспинальных трактов, в подкорковых структурах, в мозолистом теле с трехмерным построением проводящих путей.

Условиями выполнения МРТ должны быть: отсутствие металлических имплантов, противопоказаний для транспортировки из-за нестабильности артериального и ВЧД, судорожного или психомоторного синдрома, возможности обеспечения мониторинга

и продолжения адекватной интенсивной терапии (включая ИВЛ) в период транспортировки и проведения исследования.

Ангиография

Ангиографическое исследование показано при подозрении на повреждение интра- и экстракраниальных сосудов, что чаще встречается при переломах основания черепа, проникающей травме и сопутствующей травме шеи.

Использование КТ или МРТ ангиографии значительно снизило востребованность применения рутинной ангиографии.

Ультразвуковые исследования

Транскраниальная УЗДГ используется для оценки ЛСК в крупных церебральных сосудах и их резистен-ции, что может отражать состояние вазоспазма или вазопареза в остром периоде ЧМТ. УЗ-сканирование используется также во время операции для локации внутримозговых гематом, желудочков мозга, инородных тел и пр.

Перфузионные КТ- и МРТ-исследования

КТ и МРТ перфузионные исследования применяются для картирования показателей объемного мозгового кровотока, объема крови и ЛСК в разных сосудистых бассейнах, а также избирательно в корково-подкорко-вых и стволовых структурах с целью уточнения роли гемодинамических факторов в патогенезе и прогнозе течения травматической болезни мозга и оптимизации лечебной тактики. Эти методы используются при тяжелой ЧМТ в сочетании с мониторингом внутричерепного и ЦПД при определенных показаниях.

МР-спектроскопия, функциональная МРТ, однофотонная эмиссионная КТ и **позитронно-эмиссионая томография** при тяжелой черепно-мозговой травме в настоящее время в рутинном режиме не используются.

Нейрофизиологические методы исследования

(ЭЭГ, вызванные акустические, соматосенсорные и зрительные потенциалы) в остром периоде тяжелой ЧМТ применяются при определенных показаниях.

16.1.3.3. ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ И НЕЙРОМОНИТОРИНГ ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Необходимо восстановление и поддержание жизненно важных функций: дыхания (восстановление проходимости дыхательных путей, устранение гипо-вентиляционных нарушений - гипоксемии, гипер-капнии) и кровообращения (устранение гиповолемии, артериальной гипотензии и анемии.

Мониторинг

Проведение рациональной интенсивной терапии должно основываться на мониторинге жизненно важных функций. У пострадавших с угнетением бодрствования по ШКГ до 8 баллов и менее следует стремиться к осуществлению нейромониторинга, мониторинга кровообращения, дыхания и оксигенации артериальной крови и головного мозга. Оптимальными являются непрерывное измерение ВЧД и определение ЦПД, контроль оксигенации мозга тем или иным способом (измерение напряжения кислорода в веществе головного мозга, параинфракрасная церебральная окси-метрия или измерение насыщения гемоглобина в луковице яремной вены через ретроградно введенную канюлю), мониторинг АД (лучше инвазивным способом), пульсоксиметрия, мониторинг содержания углекислого газа в конечно-выдыхаемых порциях воздуха и сердечного ритма.

По возможности данный диагностический комплекс может быть расширен за счет УЗИ сосудов мозга, мониторинга центрального венозного давления, системной гемодинамики, определения кислотно-основного состояния артериальной и венозной крови, проведения тканевого микродиализа.

Респираторная поддержка

У пострадавшего с нарушениями бодрствования по ШКГ 8 и менее баллов (кома) должна быть проведена интубация трахеи с целью обеспечения нормальной оксигенации артериальной крови и ликвидации гиперкапнии.

Интубацию необходимо выполнять без разгибания шейного отдела позвоночника: или назотрахеаль-ным способом, или оротрахеальным с сохранением оси позвоночника. При снижении бодрствования до сопора и комы проводят вспомогательную или контролируемую ИВЛ кислородно-воздушной смесью с содержанием кислорода не менее 40-50%. Для предупреждения эпизодов несинхронности пациента с респиратором при проведении ИВЛ, вызывающих резкое повышение ВЧД, необходим подбор режимов вентиляции или введение короткодействующих миорелаксантов и седативных средств. Необходимо поддерживать $PaCO_2$ в пределах 36-40 мм рт.ст. и насыщение гемоглобина кислородом в оттекающей от мозга крови не менее 60%. Для предотвращения церебральной гипоксии все манипуляции, связанные с размыканием контура аппарата ИВЛ, должны сопровождаться пре- и постоксигенацией 100% кислородом. При проведении ИВЛ следует предупреждать гипервентиляцию и связанную с ней гипокапнию. При отсутствии признаков внутричерепной гипер-тензии у больных с тяжелой ЧМТ следует избегать длительной гипервентиляции ($PaCO_2$ <25 мм рт.ст.) в течение первых 5 дней.

Следует также избегать профилактической гипервентиляции ($PaCO_2$ <35 мм рт.ст.) в первые 24 ч после травмы в связи с возможностью ухудшения церебральной перфузии в тот период, когда объемный мозговой кровоток снижен.

Кратковременная гипервентиляция может быть использована в случае резкого ухудшения неврологического статуса или в течение более длительного времени, если внутричерепная гипертензия сохраняется, несмотря на применение седации, миорелаксации, удаления ЦСЖ из желудочков мозга и применение осмотических диуретиков. В случае использования гипервентиляции с $PaCO_2$ <30 мм рт.ст. следует измерять насыщение крови кислородом в яремной вене и определять артериовенозную разницу по кислороду.

Коррекция артериальной гипотензии

Для коррекции нарушений церебральной перфузии необходимо поддержание ЦПД на уровне 60 мм рт. ст. и более. На всех этапах оказания помощи (на месте происшествия, во время транспортировки и в условиях стационара) следует немедленно и тщательно предупреждать или устранять артериальную гипотензию (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.). Среднее АД необходимо поддерживать на уровне выше 90 мм рт. ст. на протяжении всего курса интенсивной терапии. Лечение гиповолемии и артериальной гипотензии следует начинать с инфузии коллоидов и кристаллоидов. Необходимо контролировать осмолярность и концентрацию натрия в плазме крови. Низкие значения осмо-лярности (<280 мОсм/л) и натрия (<135 ммоль/л) корригируют в сторону повышения. Гипоосмоляльные растворы (например, 5% раствор декстрозы и 20% раствор альбумина человека) в терапии острой ЧМТ не используют. При недостаточной эффективности инфу-зионной терапии для повышения ЦПД следует применять симпатомиметики (допамин, эпинефрин, норэ-пинефрин, фенилэфрин). При наличии артериальной гипотензии в условиях нормоволемии в качестве стартового симпатомиметика применяют допамин (в/в 1-2 мкг/кг/мин - действует на D-рецепторы, обычно стимулируя мочеотделение, 2-10 мкг/кг/мин - действует также на β-рецепторы, повышая сердечный выброс, >10 мкг/кг/мин - имеет дополнительный эффект на α_1-рецепторы, вызывая вазоконстрикцию). При периферической вазодилатации возможно применение норэпинефрина (в/в - 1-30 мкг/мин) или фенилэфрина (в/в - 0,2-1,0 мкг/кг/мин).

Мониторинг внутричерепного давления

Мониторинг ВЧД показан у больных с тяжелой ЧМТ (3-8 баллов по ШКГ) и патологией, зарегистрированной на КТ (гематома, очаг ушиба, отек, компрессия базальных цистерн). Мониторинг ВЧД целесообразен у больных с тяжелой ЧМТ и без патологических изменений на КТ при наличии хотя бы двух из следующих признаков: возраст старше 40 лет, наличие одноили двусторонней децеребрации, систолическое АД <90 мм рт.ст. Вместе с тем в клинической практике наиболее часто используется метод мониторинга церебрального паренхиматозного давления, поскольку для тяжелой ЧМТ характерно сдавление и смещение желудочковой системы. Измерение вентрикуляр-ного давления является наиболее точным и надежным способом мониторинга ВЧД. Данная методика позволяет также удалять ликвор в лечебных целях.

Предпочтительным местом установки паренхиматозного датчика и наружного вентрикулярного дренажа является точка Кохера на стороне недоминантного полушария. В случаях, когда доминантное полушарие определить невозможно, предпочтительна установка в правой точке Кохера.

Перед подключением к дренажу системы дренирования вся система должна быть заполнена стерильным физиологическим раствором. Манипуляция должна быть выполнена 2 врачами: хирургом, непосредственно выполняющим установку, и ассистентом, помогающим контролировать соблюдение стерильности.

Наружное дренирование ликвора следует осуществлять с осторожностью у пациентов с наличием масс-эффекта субтенториально, ввиду риска развития парадоксальной дислокации в связи с появлением градиента давления, а также у пациентов с наличием контралатерального стороне дренирования масс-эффекта ввиду усугубления латеральной дислокации.

В случаях проведения санации трахеобронхиаль-ного дерева или очистительной клизмы необходимо временно перекрывать наружный вентрикулярный дренаж во избежание гипердренирования. Перед выполнением данных процедур у пациентов с наружным дренированием ликвора рекомендуется проведение седации.

При необходимости внутрибольничной транспортировки пациентов с наружным вентрикулярным дренажом во избежание гипердренирования рекомендуется перекрывать дренаж на время транспортировки.

Для исключения ошибок медицинского персонала при внутрисосудистом введении лекарственных препаратов, порт наружного вентрикулярного дренажа должен быть четко маркирован отличным от портов внутрисосудистого введения способом.

Показания к коррекции ВЧД

Коррекцию ВЧД следует начинать при превышении порога 20 мм рт.ст.

Мониторинг церебрального перфузионного давления и его оптимальные уровни

В повседневной практике интенсивной терапии поддержание ЦПД при отеке головного мозга обеспечивается умеренной АГ с использованием катехола-минов и инфузионных растворов. Целевые значения ЦПД находятся в диапазоне 50-70 мм рт.ст. При сохранной системе ауторегуляции возможно кратковременное повышение ЦПД без значительного ухудшения исходов травмы. Вспомогательный мониторинг церебрального кровотока, оксигенации, метаболизма облегчает подбор оптимальных параметров ЦПД.

Следует избегать агрессивных попыток поддерживать ЦПД выше 70 мм рт.ст. с помощью инфузий и катехоламинов вследствие риска развития респираторного дистресс синдрома.

Следует избегать значений ЦПД менее 50 мм рт.ст.

Мониторинг ауторегуляции мозгового кровообращения

Использование индуцированной АГ на фоне нарушенной ауторегуляции опасно развитием интраце-ребральных осложнений: нарушение ГЭБ, развитие вазогенного отека мозга и индуцированной внутричерепной гипертензии. Подтвержденным фактом является развитие таких экстрацеребральных осложнений при проведении ЦПД-ориентированной терапии, как дисфункция миокарда и повреждение легких с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, что значительно увеличивает летальность среди пострадавших и нивелирует первоначальную эффективность ЦПД-протокола. Терапевтическая стратегия, направленная на обеспечение ЦПД, является достаточно агрессивным методом интенсивной терапии и, по мнению ряда авторов, должна быть ориентирована на состояние ауторегуляции мозгового кровотока. На сегодняшний день одним из надежных и безопасных методов непрерывной оценки ауторегуляции можно считать мониторинг коэффициента реактивности мозговых сосудов на изменение АД (pressure reactivity index - Prx). Метод не требует выполнения функциональных проб и базируется на анализе волновых колебаний АД и ВЧД. Кроме того, метод позволяет проводить расчет оптимального ЦПД, что дает ориентир для направленной ЦПД-терапии. Оптимальное значение ЦПД должно соответствовать минимальному значению Prx.

16.1.3.4. ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Выделяют базовую (профилактическую) и экстренную терапию внутричерепной гипертензии.

Базовая (профилактическая) терапия

Базовая (профилактическая) терапия направлена на профилактику и устранение факторов, которые могут ухудшить или ускорить развитие внутричерепной гипертензии. К специфическим факторам, которые могут привести к повышению ВЧД, относят нарушение венозного оттока из полости черепа (неправильное положение головы больного, психомоторное возбуждение), расстройства дыхания (обструкция дыхательных путей, гипоксия, гиперкапния), гипертермию, артериальную гипо- и гипертензию, судорожный синдром

Экстренная терапия внутричерепной гипертензии

При неэффективности профилактических мер для коррекции ВЧД более 20 мм рт.ст. используют пошаговый алгоритм снижения ВЧД.

• Проводят КТ головного мозга для исключения причин внутричерепной гипертензии, требующих хирургической коррекции.

• При наличии внутрижелудочкового катетера налаживают контролируемый сброс ЦСЖ. Абсолютным показанием для контролируемого удаления ЦСЖ является внутричерепная гипер-тензия вследствие нарушения ликвородинамики при окклюзионной гидроцефалии.

• Гиперосмолярные растворы в лечении внутричерепной гипертензии.

Использование гиперосмолярных растворов является наиболее распространенным методом нехирургической коррекции внутричерепной гипер-тензии. В настоящее время в России наиболее часто применяют 15% раствор маннитола. Маннитол применяют болюсно в дозе 0,25-1,0 г/кг массы тела. Суточная доза вводимого маннитола не должна превышать 140-180 г. Целесообразно применять маннитол до начала проведения мониторинга ВЧД, если имеются признаки транстентенториального вклинения или ухудшения неврологического статуса, не связанные с воздействием экстракраниальных факторов.
Осложнением терапии гиперосмолярными растворами является острая почечная недостаточность. Опасность развития острой почечной недостаточности повышается при увеличении осмоляльности плазмы крови до 320 мОсм/кг и более и/или гиперна-триемии до 160 ммоль/л и более.

Применение барбитуратов в лечении внутричерепной гипертензии

Лечебный наркоз высокими дозами барбитуратов может быть применен у пострадавших с тяжелой ЧМТ при стабильной гемодинамике и наличии внутричерепной гипертензии, устойчивой к применению максимально агрессивного консервативного и хирургического методов лечения.

При проведении лечебного барбитурового наркоза целесообразно контролировать артериовенозную разницу по кислороду, поскольку существует опасность развития олигемической церебральной гипоксии.

Первоначально вводят препарат в дозе 10 мг/кг в час, с последующей инфузией 3 доз по 5 мкг/кг в час и поддержанием достигнутой концентрации барбитуратов в плазме крови введением их при помощи автоматического инфузора в дозе 1 мг/кг в час.

Искусственная гипотермия в лечении внутричерепной гипертензии

Умеренное снижение температуры головного мозга угнетает церебральный метаболизм, что в свою очередь может приводить к уменьшению мозгового кровотока, внутричерепного объема крови и ВЧД. Используют режимы умеренной гипотермии (до 32-35 °С).

Охлаждать больного до необходимой температуры необходимо быстро (в течение 30-60 мин), а согревать медленно (0,2-0,3 °C/ч). Охлаждение больного может сопровождаться серьезными осложнениями: гипокоагуляцией, повышением диуреза, электролитными расстройствами, нарушением увлажнения дыхательной смеси, инфекционными осложнениями.

Применение гипервентиляции в лечении внутричерепной гипертензии

Гипервентиляция является временной мерой для снижения повышенного ВЧД, например при транспортировке больного в операционную при неэффективности всех консервативных мер коррекции внутричерепной гипертензии. При использовании гипервентиляции следует контролировать достаточность снабжения мозга кислородом, определяя $SvjO_2$ и/или $PbrO_2$. Нормальными считают показатели $SvjO_2$, находящиеся в пределах 55-75%, при условии достаточной оксигенации артериальной крови. Норма $PbrO_2$ составляет 25-35 мм рт.ст. при напряжении кислорода в артериальной крови 80-100 мм рт.ст.

16.1.3.5. ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Профилактика и лечение легочных осложнений

Предотвращение аспирации содержимого ротоглотки и желудка

Необходимо проведение ранней интубации трахеи и поддержание необходимого давления в манжетах эндотрахеальных трубок (20-25 см вод.ст.) Для предотвращения аспирации используют метод постоянной надманжеточной аспирации. При продолжительности ИВЛ более 5 сут необходимо выполнение трахеостомии.

Для профилактики гастроэзофагального рефлюкса пострадавшим необходимо придавать положение на боку с возвышенным головным концом кровати и осуществлять энтеральное питание через назоеюнальный зонд. На поздних сроках лечения тяжелых поражений головного мозга при наличии у больного признаков дисфагии возможно осуществление чрезкожной эндоскопической гастростомии.

Предотвращение кросс-контаминации и колонизации через руки персонала

Необходимо осуществлять тщательную обработку аппаратуры для ИВЛ, фибробронхоскопов и проводить регулярный мониторинг бактериологической загрязненности аппаратов ИВЛ после стерилизации. Следует поддерживать порядок индивидуального

применения аспирационных аппаратов и исключать повторное употребление санационных катетеров. По возможности следует применять специальные закрытые системы для санации трахеобронхиального дерева и комбинированные дыхательные

фильтры. Санацию трахеобронхиального дерева необходимо осуществлять в стерильных перчатках. После любых манипуляций с больным следует обрабатывать руки и перчатки специальными спиртовыми дезинфицирующими растворами. Для вытирания рук после мытья проточной водой следует использовать одноразовые бумажные полотенца или салфетки.

При назначении антибактериальной терапии следует учитывать фармакокинетические свойства антибиотиков, подбирать дозы препаратов с учетом их минимально подавляющих концентраций и проводить плановую ротацию препаратов.

Профилактика и лечение внутричерепных гнойных осложнений

При плановых и экстренных нейрохирургических вмешательствах показана антибактериальная профилактика с учетом микробиологической обстановки стационара.

Нарушение правил асептики/антисептики при манипуляциях с наружным вентрикулярным дренажом является наиболее частым источником внутричерепной инфекции. Риск развития внутричерепных гнойно-воспалительных осложнений увеличивается при длительном наружном дренировании ликвора.

Для снижения риска развития внутричерепных гнойно-воспалительных осложнений при наружном дренировании ликвора необходимо обучать персонал правилам обращения с дренирующей системой и забора анализов. Не рекомендуется рутинная замена любых элементов дренирующей системы без необходимости. Необходимо соблюдение замкнутости и герметичности системы на протяжении всего периода дренирования ликвора. Забор анализов ликвора допускается только через специальный порт, позволяющий не допускать разгерметизации и разъединения системы. В случаях случайного разъединения любых элементов системы необходимо произвести замену всех элементов, подключаемых к наружному вен-трикулярному дренажу. Забор анализов из дренажа необходимо производить с соблюдением принципов асептики/антисептики, принятых для операционных. Перед забором анализов, порт забора рекомендуется в течение 3 мин обрабатывать растворами одно/многоосновных спиртов (например 70% раствор этанола, раствор хлоргексидина и этанола), допущенных к обработке операционного поля или в течение 30 с поливидин-йодином.

В течение всего периода дренирования ликво-ра необходимо поддерживать его ток по дренажу в направлении ликвороприемника, что снижает риск восходящей инфекции по дренажу.

Следует избегать ретроградного тока ликвора из ликвороприемника из-за повышения риска восходящей инфекции.

Следует избегать рутинной замены ликворопри-емника, связанной с разгерметизацией всей системы дренирования. Замену ликвороприемника необходимо осуществлять при его заполнении не менее чем на $^{3}/_{4}$ объема.

Туалет раны, включающий удаление волос и обработку растворами асептиков-антисептиков, в месте установки наружного вентрикулярного дренажа и контраппертуры должен выполняться не реже чем каждые 48 ч. Рекомендуется повязка, включающая адгезивные герметичные наклейки на обе раны (Level 3; Craighead et al., 2008).

Клинические признаки менингита (ригидность затылочных мышц, снижение уровня сознания, появление дисфункции ЧН, повышение температуры тела, в том числе и периодическое) у пациентов с наружным вентрикулярным дренажом являются абсолютным показанием к исследованию ликвора, включающему исследование на наличие бактериальных агентов, помимо общего анализа.

Данные лабораторных исследований, свидетельствующие о высокой вероятности интракраниальных гнойно-воспалительных осложнений: цитоз более 500/3 с количеством нейтрофилов разной степени распада более 80%; снижение соотношения глюкоза ликвора/глюкоза плазмы крови менее 0,4; повышение белка ликвора более 0,6%о в сочетании с повышением лактата ликвора более 4,0 ммоль/л. Дополнительно рекомендуется принимать во внимание повышение маркеров воспалительной реакции - прокальцито-нина более 2,0 мкг/л. В сложных диагностических случая возможно исследование ликвора ПЦР на ДНК наиболее вероятных возбудителей, с учетом микробиологической обстановки стационара.

Анализ ликвора должны быть выполнен в максимально короткие сроки после его забора в связи гипоосмолярностью ликвора и уменьшением количества клеток на 35% в течение первого часа и до 50% в течение второго часа. Рекомендуется выполнять анализ ликвора с подсчетом и морфологической классификацией клеточного состава, определением уровней белка, глюкозы, лактата. В случаях инфицирования наружного вентрикулярного дренажа необходимо его удаление. В случаях шунтозависимого состояния необходима повторная установка дренажа через неинфицированные ткани. При гнойно-воспалительных осложнениях, вызванных полирезистентной *hcinetobacter,* отказ от смены дренажа ассоциирован с повышением летальности.
Получение результатов посевов ликвора с определением чувствительности к антибиотикам обязательно в лечении интракраниальных гнойно-воспалительных осложнений. В случаях невозможности проведения люмбальной пункции или забора ликвора из вентри-кулярного дренажа, а также до получения результатов посевов цереброспинальной жидкости необходимо проведение эмпирической антибиотикотерапии. Предпочительной эпирической терапией является терапия с

парентеральным введением цефтриаксо-на (2 г каждые 12 ч) или цефотаксима (2 г каждые 6 ч). Альтерантивной схемой эмпирической терапии является меропенем (2 г каждые 8 ч) в сочетании с ванкомицином (60 мг/1 кг веса в сутки - длительная инфузия). Данная схема эмпирической терапии является предпочтительной в стационарах с высокой частотой встречаемости пенициллин-резистентной и/ или цефалоспорин-резистентной внутрибольничной инфекции. В особых случаях, при тяжелом течении менингита и отсутствии противопоказаний возможно интратекальное введение антибактериальных препаратов. Возможно интратекальное введение специально адаптированных к интратекальному введению солей антибиотиков: ванкомицин (10-20 мг/сут), гентамицин (4-8 мг/сут), тобрамицин (5-20 мг/сут), амикацин (5-30 мг/сут), полимиксин В (5 мг/сут), колистиметат натрия (10 мг/сут). После интрате-кального введения антибиотиков наружный дренаж следует держать закрытым в течение не менее 1 ч. Пациенты, которым антибактериальная терапия проводится интратекально, должны быть под постоянным наблюдением на предмет развития нейротоксичности: усугубление менингеальных симптомов, угнетение уровня сознания, фокальные или генерализованные судорожные приступы.

16.1.3.6. ПИТАНИЕ ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Необходимо раннее проведение соответствующей потребностям больного в белке и энергии нутри-тивной поддержки пострадавших с ЧМТ, находящихся в критическом состоянии. Для точной оценки энергопотребности больных необходимо использовать метод непрямой калориметрии. При отсутствии метаболографа энергетические потребности пациентов рассчитывают по формулам. Питание можно осуществлять как энтерально, так и парентерально. Преимуществами энтерального питания перед парентеральным являются меньший риск развития гипергликемии и инфекционных осложнений. Для проведения энтерального питания устанавливают назоили орогастральный зонд. При неэффективности гастрального варианта питания более 2 сут проводят установку тонкокишечного зонда. В таком случае для питания больных следует использовать специальные полуэлементные смеси. При необходимости длительного энтерального зондового питания более 4 нед возможно наложение гастростомы.

16.1.3.7. ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Различают раннюю (первые 7 сут) и позднюю (более 1 нед) посттравматическую эпилепсию. В остром периоде ЧМТ рекомендуется назначать про-тивосудорожные препараты (фенитоин и карбама-зепин) у пострадавших с высоким риском развития ранних судорожных приступов. К факторам риска относятся наличие корковых контузионных очагов, вдавленных переломов черепа, внутричерепных гематом, проникающая ЧМТ, развитие судорожного припадка в первые 24 ч после травмы.

Результатами исследований I класса доказано, что профилактическое использование фенитоина, карба-мазепина, фенобарбитала или вальпроатов неэффективно для предупреждения поздней посттравматической эпилепсии.

Необходимо быстрое купирование судорог. Купирование судорог следует начинать с препаратов для внутривенного введения. При отсутствии внутривенной формы препарата его вводят через желудочный зонд. При неэффективности монотерапии необходимо использовать комбинацию антиконвуль-сантов. Миорелаксанты не являются противосудо-рожными препаратами, купируют только мышечный компонент судорог и применяются временно в случае необходимости синхронизации больного с аппаратом ИВЛ.

16.1.4. Хирургическое лечение пострадавших с черепно-мозговой травмой

Безусловно, наиболее грозным осложнением ЧМТ, встречающимся у 3-50% пострадавших (в зависимости от тяжести травмы), является развитие внутричерепных кровоизлияний. Без эффективного хирургического лечения внутричерепные кровоизлияния ухудшают прогноз от благоприятного до инвалиди-зации и даже летального исхода. Кроме того, несвоевременные и/или малоэффективные диагностические процедуры приводят к аналогичному ухудшению исходов травмы.

16.1.4.1. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЭПИДУРАЛЬНЫХ ГЕМАТОМ

• Эпидуральная гематома более 30 см^3 требует оперативного вмешательства, независимо от степени угнетения сознания по ШКГ (в отдельных случаях при незначительном превышении указанного объема эпидуральной гематомы и полностью компенсированном состоянии пострадавшего с отсутствием симптоматики допустима консервативная тактика с динамическим КТ-контролем ситуации).

• Эпидуральная гематома объемом менее 30 см^3, толщиной менее 15 мм, при смещении срединных структур менее 5 мм у больных с оценкой по ШКГ более 8 баллов и отсутствием очаговой неврологической симптоматики может подлежать консервативному лечению (при тщательном неврологическом контроле в нейрохирургическом стационаре).

Сроки и методы операций

• Больным в коме (менее 9 баллов по ШКГ) с острой эпидуральной гематомой при наличии анизокории показано экстренное оперативное вмешательство.
• В отношении методов хирургического вмешательства нет единого мнения, однако считается, что краниотомия обеспечивает более полную эвакуацию гематомы.

Определение

Острая эпидуральная гематома - очаговое, вне-мозговое кровоизлияние, гиперинтенсивное при КТ, располагающееся интракраниально между твердой мозговой оболочкой и костью черепа.

Встречаемость

В источниках, использующих данные КТ как основной метод диагностики, описана встречаемость эпидуральных гематом в пределах от 2 до 5%. С нарастанием тяжести ЧМТ встречаемость эпидуральных гематом также увеличивается (вплоть до 10%). Пик встречаемость эпидуральных гематом приходится на пострадавших с ЧМТ в возрасте от 20 до 40 лет. Эпидуральные гематомы относительно редки у пациентов пожилого и детского возраста.

Локализация

Эпидуральные гематомы наиболее часто располагаются в височных и височно-теменных областях. Частота встречаемости двусторонних эпидуральных гематом не превышает 5%.

Клиническая картина

Около 50% всех пострадавших с эпидуральными гематомами находятся в коме. Также у около 50% пациентов с эпидуральными гематомами отмечен светлый промежуток. Анизокория и/или угнетение фотореакции отмечаются у около 45% пострадавших. Также отмечается очаговая неврологическая симптоматика (гемипарез, эпилептический приступ и пр.) до 30% наблюдений. Сопутствующие внутричерепные кровоизлияния отмечаются у 30-50% пострадавших.

Методы лечения

Проспективные рандомизированные исследования относительно выбора хирургического или консервативного метода лечения в научной литературе не найдены. Также не найдены исследования, описывающие консервативное лечение эпидуральных гематом объемом более 30 см^3. У пациентов с толщиной гематомы более 15 мм и смещением срединных структур более 5 мм достоверно чаще развивались клинические симптомы дислокации и вклинения. Положительные результаты консервативной терапии эпидуральных гематом описаны только у пострадавших со снижением бодрствования 10-15 баллов по ШКГ, средним объемом гематомы 26,8 см^3, смещением срединных структур менее 10 мм, толщиной гематомы не более 12 мм.

Сроки хирургического вмешательства

Сроки хирургического вмешательства основаны на клинических симптомах дислокации и вклинения. Длительность этих симптомов в пределах 30 мин - 1 ч значительно ухудшает исходы, а более 1 ч может приводить к летальному исходу.

Исходы

Летальность при эпидуральных гематомах составляет примерно 10%.

16.1.4.2. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ СУБДУРАЛЬНЫХ ГЕМАТОМ

• При острой субдуральной гематоме толщиной >10 мм или смещении срединных структур >5 мм необходимо хирургическое удаление гематомы независимо от состояния больного по ШКГ.

• Всем больным в коме с острой субдуральной гематомой следует контролировать ВЧД.

• Хирургическое вмешательство показано также больным в коме с субдуральной гематомой толщиной меньше 10 мм и смещением срединных структур менее 5 мм, если наблюдается: снижение ШКГ на 2 балла и более с момента получения травмы до поступления в клинику, асимметрия зрачков или отсутствие фотореакции и мидриаз, повышение ВЧД >20 ммрт.ст.

Сроки и методы операции

• У больных с острой субдуральной гематомой, при наличии показаний к операции, хирургическое вмешательство должно быть выполнено в экстренном порядке.

• У больных в коме удаление острой субдуральной гематомы осуществляется путем краниотомии с сохранением или удалением костного лоскута и пластикой ТМО.

Определение

Острая субдуральная гематома - очаговое внемоз-говое кровоизлияние, гиперинтерсивное при КТ, располагающееся между поверхностью мозга и твердой мозговой оболочкой.

Встречаемость

В источниках, использующих данные КТ как основной метод диагностики, описана встречаемость субдуральных гематом в пределах от 10 до 30%. Субдуральные гематомы встречаются реже при легкой ЧМТ и ЧМТ средней степени тяжести, чем при тяжелой травме. Пик встречаемость субдуральных гематом приходится на пострадавших с ЧМТ в возрасте от 30 до 50 лет. Причиной травмы у большинства пациентов молодого возраста с субдуральной гематомой является ДТП, а у пациентов пожилого возраста - падение. У около 70% пациентов с субдуральной гематомой, находившихся к коме, причиной ЧМТ было ДТП.

Клиническая картина

Большинство (до 80%) пострадавших с субдураль-ными гематомами находятся в коме. Также у около 40% пациентов с субдуральными гематомами отмечен светлый

промежуток. Признаки дислокации и вклиненная в виде анизокории и/или угнетения фотореакции отмечаются у около 50% пострадавших. Лишь в 30-40% наблюдений у пациентов с субдуральны-ми гематомами не отмечено другой внутричерепной патологии травматического генеза. Наиболее частой сопутствующей субдуральным гематомам патологией являются внутримозговые кровоизлияния, которые выявляются примерно в 60% всех наблюдений и почти у 80% пострадавших в коме. Субарахноидальное кровоизлияние при субдуральных гематомах выявляется в примерно 25% наблюдений, а сопутствующие эпи-дуральные гематомы - в примерно 15%.

Методы лечения

У пациентов с уровнем сознания 13-15 баллов по ШКГ и смещением срединных структур более 5 мм, при отсутствии симптомов дислокации и вклиненная при поступлении, в 25% наблюдений данные симптомы развиваются отсроченно, что требует выполнения хирургического вмешательства. При толщине гематомы более 10 мм у большинства пациентов, находящихся в коме, отмечаются признаки дислокации и вклинения, что также требует хирургической эвакуации гематомы. Лишь у 20-25% пострадавших в коме с субдуральными гематомами толщиной менее 10 мм и смещением срединных структур менее 5 мм развивается внутричерепная гипертензия.

Сроки хирургического вмешательства

Сроки хирургического вмешательства определяются наличием клинических симптомов дислокации и вклинения. При прогрессирующем угнетении сознания и развитии комы длительность ее более 2 ч перед операцией приводит к значительному увеличению смертности. Хирургическое удаление субдуральной гематомы в течение первых 4 ч после травмы сопровождается относительно низкой смертностью (30%) по сравнению с исходами операций, выполненных позже 4 ч (90%). Развитие анизокории/двусторонне-го мидриаза и длительность симптомов в течение 3 и более часов перед операцией приводит к 2-кратному увеличению смертности - до 60%.

Исходы

Летальность среди пострадавших с тяжелой ЧМТ и субдуральными гематомами, требующими хирургического лечения ввиду развития признаков дислокации и вклинения, составляет до 60%. Летальность у пациентов с субдуральными гематомами и угнетением уровня сознания до уровня комы несколько выше, и составляет около 60-70%. При толщине гематомы менее 10 мм летальность не превышает 10%, а при толщине, превышающей 30 мм, - выше 90%.

Прогностические факторы неблагоприятных исходов

Возраст более 60 лет, угнетение уровня сознания до уровня комы, наличие анизокории или двустороннего мидриаза, внутричерепная гипертензия, смещение средний

структур более 10 мм, а также толщина гематомы более 10 мм являются неблагоприятными прогностическими факторами. Смещение срединных структур более 20 мм приводит к резкому увеличению летальности. Повышение ВЧД более 20 мм рт.ст. значительно ухудшает исходы.

16.1.4.3. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ УШИБОВ/ РАЗМОЗЖЕНИЯ МОЗГА И ВНУТРИМОЗГОВЫХ ГЕМАТОМ

• *При очаговых размозжениях мозга, вызывающих прогрессирующее ухудшение неврологического статуса, стойкую внутричерепную гипертензию, рефрактерную к консервативному лечению, или признаки масс-эффекта на КТ, требуется оперативное лечение.*

• *Показания к нему устанавливаются также больным в коме с очагами ушибов в лобных долях более 30 см^3 и височных долях объемом более 20 см^3, если смещение срединных структур >5 мм и/или имеются признаки сдавления цистерн на КТ, а также если объем очага ушиба превышает 50 см^3.*

Сроки и методы операций

• *Краниотомия по поводу удаления внутримозговых очагов кровозилияния, вызывающих угрожающий масс-эффект, имеет такие же экстренные показания, как и удаление внутричерепных гематом.*

• *Больные с очагами ушибов головного мозга без признаков неврологического ухудшения, а также с управляемым ВЧД и незначительным масс-эффектом на КТ могут лечится консервативно, при условии мониторного контроля и КТ в динамике.*

Декомпрессивные операции

• *Бифронтальная декомпрессивная трепанация в первые 48 ч после травмы является методом выбора лечения больных с диффузным отеком мозга и внутричерепной гипертензией, рефрактерных к консервативному лечению.*

• *Декомпрессивные операции, включающие подвисочную декомпрессию, височную лобэктомию, геми-краниоэктомию, также могут быть показаны при выраженной латеральной дислокации, стойкой внутричерепной гипертензии у больных с клиническими и КТ признаками тенториального вклинения.*

Определение

Очаги ушиба/разможжения мозга и внутримоз-говые гематомы - очаговое внутримозговое кровоизлияние, гетероинтенсивное при КТ. Отсроченное внутримозговое кровоизлияние - феномен развития внутримозговых кровоизлияний в области интактной при первичной КТ паренхимы мозга либо увеличение выраженности и объема кровоизлияния со временем.

Встречаемость

В источниках, использующих данные КТ как основной метод диагностики, описана встречаемость вну-тримозговых кровоизлияний в пределах от 10 до 30% среди всех пострадавших с ЧМТ. Встречаемость при тяжелой травме значительно выше, чем при травме другой степени тяжести. Отсроченные кровоизлияния в области первоначально интактной паренхимы мозга встречаются в 3-8% наблюдений пострадавших с ШКГ менее 13 баллов. Увеличение объема и/или степени выраженности внутримозговых кровоизлияний в ближайшие сроки (от 3 до 12 ч) после травмы отмечено у более 50% пострадавших. Возникновение отсроченных кровоизлияний возможно в течение 48 ч после травмы. У 70% пострадавших с патологией при КТ развиваются отсроченные кровоизлияния. Наиболее часто отсроченные кровоизлияния выявляются после декомпрессивных операций по поводу другой интракраниальной патологии, а также при наличии системных нарушений (гипо-/гиперкоагуля-ция, артериальная гипертония и пр.).

Клиническая картина

При объеме внутримозгового кровоизлияния более 50 см^3 у 90% пострадавших в коме развиваются признаки дислокации и вклиненения. При наличии наряду с очагами ушибов/внутримозгвоых гематом других интракраниальных гематом ВЧД, за редким исключением, превышает 30 мм рт.ст. Превышение объема 40 см^3 значимо коррелирует с клиническими признаками дислокации и вклинения.

Методы лечения

Предикторы неэффективности консервативной терапии - нарастание неврологического дефицита с развитием клинических признаков дислокации и вклинения; отсутствие визуализации либо выраженная компрессия цистерн основания мозга, выявленная при КТ; смещение средний структур более 5 мм, расположение очагов кровоизлияния в височных долях объемом более 20 см^3 и лобных долях объемом более 30 см^3. Стандартные методы вмешательства - костно-пластическая трепанация с удалением очага кровоизлияния. Удаление очага кровоизлияния уменьшает степень выраженности смещения срединных структур и ВЧД. Также возможно выполнение обширной резекционной трепанации с пластикой ТМО и/ или наружного дренирования ликвора. Выбор метода хирургического вмешательства зависит от типа (очаг ушиба или внутримозговая гематома), расположения (высокофункциональные зоны доминантного или субдоминантного полушария), объема кровоизлияния, выраженности отека мозга и уровня ВЧД. Декомпрессивные операции (наружные и внутренние) обладают эффектом снижения ВЧД в случае неэффективности консервативных методов терапии. Исходы декомпрессивных операций противоречивы. Показано как улучшение исходов ЧМТ, так и отсутствие

эффекта и даже ухудшение исходов травмы по сравнению с консервативными методами лечения - терапии внутричерепной гипертензии второго плана.

Сроки хирургического вмешательства

Сроки хирургического вмешательства определяются наличием клинических симптомов дислокации и вклинения. При одинаковых объемах очага ушиба исходы хирургического лечения лучше, если оно было выполнено до развития (даже кратковременного) симптомов дислокации. При ВЧД, превышающем 30 мм рт.ст., отмечено значительное увеличение летальности. При наличии очага ушиба/размозжения головного мозга и уровне ВЧД более 40 мм рт.ст. достоверно лучшие исходы были достигнуты при хирургическом лечении. При выполнении декомпрес-сивной трепанации в течение первых 2 сут после травмы отмечено улучшение исходов ЧМТ.

Исходы

Летальность среди пострадавших с ЧМТ и внутри-мозговыми кровоизлияниями колеблется в широких пределах (16-72%) и обусловлена в основном развитием отсроченных кровоизлияний.

Прогностические факторы неблагоприятных исходов

Достоверные корреляции получены между исходами и хорошо известными факторами прогноза ЧМТ - возрастом, уровнем сознания, ВЧД, наличием нарушений фотореакции, анизокории, объемом кровоизлияния, данными КТ, эпизодами снижения АД и гипоксии, а также наличием сочетаний внутричерепной патологии - внутричерепной гематомы и отека мозга. Тип ушиба/размозжения, равно как и его расположение, не является самостоятельным прогностический фактором, несмотря на то что усиливает известные модели прогноза.

16.1.4.4. ПОКАЗАНИЯ К ОПЕРАЦИЯМ НА ЗАДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКЕ

• Абсолютными показаниями к хирургическому лечению при повреждениях задней черепной ямки являются эпидуральные гематомы объемом более 25 см^3, повреждения мозжечка латеральной локализации более 20 см^3, окклюзионная гидроцефалия, латеральная дислокация IV желудочка.

• Консервативное лечение у больных с повреждениями структур задней черепной ямки можно проводить при эпидуральных гематомах объемом менее 10 см^3, латеральных повреждениях мозжечка менее 10 см^3, отсутствии смещения IV желудочка и стволовой симптоматики.

• Выжидательная тактика у больных с повреждениями структур задней черепной ямки возможна при эпидуральных гематомах объемом от 10 до 20 см^3, повреждениях мозжечка от 10 до 20 см^3 при латеральном расположении. При определении тактики лечения необходимо учитывать степень бодрствования, состояние глазного дна, данные акустических стволовых вызванных потенциалов. Таким больным необходимы динамические КТ-исследования с учетом риска возникновения отсроченных гематом, быстрого развития окклюзии ликворных путей и декомпенсации больного.

16.1.4.5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВДАВЛЕННЫХ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ЧЕРЕПА

• При вдавленных переломах черепа больше толщины кости необходимо оперативное вмешательство.

• Больные с открытым вдавленным переломом черепа могут лечиться консервативно, если отсутствуют признаки повреждения ТМО, значительная внутричерепная гематома, вовлечение воздухоносных пазух, косметический дефект, раневая инфекция, пневмоцефалия, сильное загрязнение раны.

• Консервативное лечение закрытого вдавленного перелома в каждом случае решается индивидуально.

Сроки и методы операций при вдавленных переломах

• Для снижения риска инфицирования рекомендуется раннее хирургическое вмешательство.

• Устранение вдавления и хирургическая обработка раны являются основными элементами операции.

• При отсутствии инфицирования раны возможна первичная костная пластика.

• Лечебные мероприятия при открытых вдавленных переломах должны включать антибиотики.

Встречаемость

В источниках, использующих данные КТ как основной метод диагностики, описана встречаемость переломов костей свода черепа 6% среди всех пострадавших с ЧМТ. Частота встречаемости вдавленных переломов костей свода черепа составляет от 50 до 90% от всех наблюдений пациентов с переломом свода черепа.

Клиническая картина

У 40-70% пострадавших с переломом костей свода черепа выявляются различные внутричерепные кровоизлияния. Частота встречаемости интракрани-альный гнойных осложнений при переломах костей свода черепа варьирует от 2 до 10%. Частота развития эпилептических приступов в отдаленном периоде травмы составляет до 15%.

Наиболее высокий риск развития постравматической эпилепсии у пациентов с повреждением ТМО отломками вдавленного перелома. Вероятность повреждения ТМО при вдавлении более толщины кости составляет около 90%.

Методы лечения

Проспективные рандомизированные исследования относительно выбора хирургического или консервативного лечения не найдены. Не все вдавленные переломы подлежат хирургическому лечению. В большинстве случаев, методом выбора в лечении вдавленных переломов является первичная хирургическая обработка раны (при ее наличии) и устранение вдавле-ния с использованием имеющихся отломков кости. Необходимость хирургического лечения напрямую зависит от рисков развития эпилепсии и гнойных осложнений; деформация также играет важную роль при расположении перелома в косметически значимой зоне. При наличии открытой и особенно проникающей травмы в области вдавленного перелома, хирургическое лечение снижает риск развития гнойных осложнений до 5%. Преимущества резекционной трепанации перед костно-пластической отсутствуют. Первичная костная пластика аутокостным трансплантатом (отломки кости) не увеличивает риск гнойных осложнений. В случае закрытой ЧМТ и расположения обломков вдавленного перелома вне придаточных пазух носа, венозных синусов риск развития инфекционных осложнений и посттравматической эпилепсии при консервативной терапии не превышает уровня риска при хирургическом лечении.

Сроки хирургического вмешательства

Хирургическое лечение вдавленного перелома при открытой ЧМТ, выполненное после 36 ч, увеличивает количество гнойных осложнений до 37%. При закрытой ЧМТ риск развития гнойных осложнений минимальный и не зависит от сроков выполнения операции.

Исходы и прогностические факторы неблагоприятных исходов

Исходы у пострадавших с вдавленными переломами в основном определяются сопутствующей интра-краниальной патологией - внутричерепными кровоизлияниями и гипертензией, а также риском развития внутричерепных гнойных осложнений вследствие открытой ЧМТ и раневой ликвореи. Летальность среди пострадавших с ЧМТ и выявленными вдавленными переломами составляет от 1 до 20%.

16.1.5. Диагностика, лечение и прогноз проникающей черепно-мозговой травмы

16.1.5.1. ДИАГНОСТИКА

Рекомендовано всем пациентам с проникающей ЧМТ проводить КТ в стандартных аксиальных проекциях в костном и мягкотканном режимах. У пациентов с

повреждением базальных структур или в области верхней части свода черепа целесообразно выполнять КТ в коронарной проекции. Обычная краниография может быть полезна при определении траектории ранящего снаряда, наличия больших инородных тел и воздуха в полости черепа.

Ангиография рекомендуется в тех ситуациях, когда предполагается повреждение магистральных сосудов.

Риск-факторами являются прохождение раневого канала вблизи сильвиевой щели, супраклиноидной части сонной артерии, кавернозного синуса или крупных венозных коллекторов. МРТ не рекомендуется для рутинного применения в остром периоде огнестрельных ранений черепа и головного мозга, но обычно может иметь существенное значение в оценке повреждений, вызванных деревянными или другими амагнитными предметами. Значение других методов диагностики (интраоперационной сонографии, навигационных систем, ПЭТ и однофотонной эмиссионной томографии) при проникающей ЧМТ еще недостаточно изучено.

16.1.5.2. МОНИТОРИНГ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

Ранний мониторинг ВЧД рекомендуется в тех ситуациях, когда трудно точно оценить неврологический статус, а показания для удаления внутричерепного объема не очень ясны или данные нейровизуализации (например, КТ) свидетельствуют о повышенном ВЧД. Поскольку отсутствуют данные о подходах к лечению внутричерепной гипертензии при проникающей ЧМТ, целесообразно руководствоваться рекомендациями, сформулированными для непроникающей ЧМТ.

16.1.5.3. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Небольшие входные пулевые раны при отсутствии нежизнеспособных мягких тканей и значительной внутричерепной патологии рекомендуется подвергать обычной обработке и ушиванию. При более значительных ранах с наличием нежизнеспособных тканей скальпа, кости или ТМО рекомендуется выполнять первичную хирургическую обработку с последующим тщательным ушиванием или пластикой оболочки для достижения герметичности. У пациентов с много-оскольчатыми переломами черепа рекомендуется осуществлять хирургическую обработку, используя краниотомию или краниоэктомию.

При наличии значительного масс-эффекта рекомендуется удалять внутричерепные гематомы, некро-тизированное вещество мозга и легкодоступные костные фрагменты. При отсутствии значительного масс-эффекта хирургическая обработка мозговой раны не показана, поскольку исходы при такой тактике не хуже, чем у пострадавших, которым применялась более агрессивная хирургическая тактика. Рутинное хирургическое удаление инородных тел, локализующихся на отдалении от входного

отверстия, а также повторные операции с целью удаления костных фрагментов или частей ранящих снарядов не рекомендуются.

При краниобазальных ранениях с вовлечением воздухоносных пазух, их хирургическая обработка должна сочетаться с герметичным закрытием дефектов ТМО.
Время хирургического вмешательства, а также метод герметизации ТМО диктуется конкретными клиническими ситуациями.

Следует отметить, что термин «значительный» применительно к масс-эффекту до конца четко не определен. Вместе с тем это понятие может предполагать, например, смещение срединных структур свыше 5 мм или компрессию базальных цистерн вследствие отека или гематомы.

16.1.5.4. СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

КТили обычную ангиографию следует использовать для диагностики травматических аневризм или артериовенозных фистул у пострадавших с проникающими ранениями в краниоорбитальной или птерио-нальной областях, особенно при наличии внутримоз-говых гематом. При травматических артериальных аневризмах и артериовенозных фистулах могут быть использованы как прямые, так и эндоваскулярные методы лечения.

16.1.5.5. ЛИКВОРЕЯ

Известно, что в половине случаев огнестрельных ранений ликворея может наблюдаться как в области раневого канала, так и на отдалении, вследствие переломов черепа и повреждений ТМО в результате гидродинамического удара. Ликворея значительно повышает риск интракраниальной инфекции и летального исхода. Эти обстоятельства свидетельствуют о необходимости хирургического закрытия ликворных фистул, если ликворея не прекращается самостоятельно или под влиянием консервативных методов. ***Во время первичной хирургической обработки черепно-мозговых ран необходимо приложить все усилия для герметичного закрытия ТМО и предупреждения ликвореи.***

16.1.5.6. АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА

Факторами риска интракраниальной инфекции при проникающих ранениях являются ликворея, кранио-базальное ранение с повреждением воздухоносных синусов, а также трансвентрикулярный характер ранения. О роли интракраниальных костных фрагментов в развитии инфекции имеются противоречивые сведения. При наличии интракраниальных костных фрагментов более значимым фактором риска возникновения инфекции является наличие ликвореи. ***При проникающей ЧМТ рекомендуется использовать с профилактической целью антибиотики широкого спектра действия.***

16.1.5.7. ПРОФИЛАКТИКА ЭПИЛЕПСИИ

Известно, что эпилепсия развивается у 30-50% пострадавших с проникающими ранениями черепа и головного мозга. У 4-10% из них она может возникнуть в течение 1-й недели после ранения (ранняя эпилепсия). Поздняя эпилепсия у 80% развивается в течение первых 2 лет после ранения, а у остальных 20% в последующие годы. Для профилактики ранней эпилепсии в течение 1-й недели после ранения рекомендуется назначать такие противосудорожные препараты, как фенитоин, карбамазепин, вальпроаты или фенобарбитал. Профилактическое назначение антиконвульсантов в более поздние сроки не рекомендовано, поскольку их эффективность не доказана.

16.1.5.8. ПРОГНОЗ

Проведенный анализ прогностического значения таких показателей, как возраст, причина и характер ранения, калибр оружия, нарушения гемодинамики и дыхания, гипотония, свертываемость, коагулопатия, неврологические признаки, КТ-данные, позволил сделать следующие заключения.

- При проникающих ранениях увеличение возраста коррелирует с увеличением летальности.
- Ранения вследствие суицидальных попыток характеризуются наиболее высокой летальностью по сравнению с другими причинами.
- Исходы при сквозных черепно-мозговых ранениях хуже, чем при слепых или касательных ранениях мозга.
- Нарушения дыхания, артериальная гипотония и коагулопатия при огнестрельных ранениях сопровождаются более высокой летальностью.
- Такие неврологические признаки, как анизоко-рия или фиксированные и расширенные зрачки, коррелируют с летальностью.
- Внутричерепная гипертензия является неблагоприятным прогностическим признаком.

16.1.5.9. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДАННЫХ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Данные КТ о характере раневого канала имеют ценное прогностическое значение. Более высокая летальность наблюдается при ранении обоих больших полушарий, повреждении двух и более долей в пределах одного полушария и трансвентрикулярном ранении. Установлено, что сдавление околостволовых цистерн при тяжелых проникающих ранениях коррелирует с более высокой летальностью. Вместе с тем такой зависимости для смещения срединной структур не установлено.

Наличие больших очагов ушиба, вну-трижелудочковых и субарахноидальных кровоизлияний коррелирует с более высокой летальностью.

16.1.6. Прогноз при черепно-мозговой травме

16.1.6.1. ШКАЛА КОМЫ ГЛАЗГО

Со времени разработки ШКГ в 1974 г. она является наиболее широко применяемым показателем тяжести ЧМТ. Доказано, что с уменьшением общего количества баллов по ШКГ увеличивается вероятность неблагоприятных исходов. При использовании ШКГ необходимо стандартизировать условия ее применения. Оценка должна проводиться после восстановления жизненно-важных функций и не на фоне медикаментозной седа-ции и релаксации. Ее следует использовать обученному персоналу. При невыполнении этих условий оценка состояния будет некорректна, а следовательно, прогностическое значение ШКГ будет ненадежно.

16.1.6.2. ВОЗРАСТ

При анализе прогностической значимости возрастного фактора было показано, что он существенно влияет как на летальность, так и на инвалидизацию при ЧМТ. Несмотря на некоторые противоречия в литературе установлено, что исходы у детей лучше, чем у взрослых. Значительное влияние возраста на исходы нельзя объяснить возрастанием частоты системных осложнений или внутримозговых гематом по мере увеличения возраста. ***Более старший возраст является сильным и независимым фактором прогноза неблагоприятных исходов у пострадавших старше 60 лет.***

16.1.6.3. ДИАМЕТР ЗРАЧКОВ И ФОТОРЕАКЦИИ

Асимметрией зрачков следует считать различие в диаметре свыше 1 мм. Изменение диаметра зрачка менее чем на 1 мм в ответ на яркий свет следует расценивать как отсутствие фотореакции. Диаметр зрачка свыше 4 мм следует рассматривать как мидриаз. При оценке зрачков следует принимать во внимание наличие прямой травмы орбиты, асимметрию зрачков в покое и в ответ на свет, отсутствие фотореакции или мидриаз. Оценку следует производить после восстановления адекватной вентиляции и гемодинамики. Ее должен осуществлять опытный персонал. ***Высокодостоверным, прогностически значимым параметром является двустороннее отсутствие фотореакции.***

16.1.6.4. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТЕНЗИЯ

Прямой мониторинг АД обеспечивает более точное, постоянное и наименее подверженное артефактам измерение и является методом выбора. Методы, не позволяющие определять среднее АД, менее эффективны. Рекомендации по оценке:

мониторинг АД должен быть начат как можно раньше и осуществляться опытным персоналом.

16.1.6.5. ДАННЫЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

К прогностическим факторам относятся:

• наличие травматической патологии на первичных КТ, выполненных в течение первых 12 ч;

• сдавление базальных цистерн на уровне среднего мозга;

• травматические субарахноидальные кровоизлияния:

◊ кровь в цистернах основания;

◊ распространенность субарахноидального кровоизлияния по конвексу;

• смещение срединных структур.

Результаты КТ должен оценивать нейрорентгенолог.

Достоверно показана зависимость исходов от наличия травматических изменений на КТ. При норме исход в большей степени определяется экстракраниальной патологией. Отсутствие травматической патологии на КТ при поступлении не гарантирует отсутствие ее на более поздних КТ. Нарастание диффузной формы повреждения головного мозга от I до IV по КТ классификации Marshall и соавт. характеризуется увеличением неблагоприятных исходов. У пострадавших с тяжелой травмой летальность в 2 раза выше, если имеется субарахноидальное кровоизлияние. Наличие крови в базальных цистернах является высоким фактором риска неблагоприятных исходов. Субарахноидальное кровоизлияние является независимым показателем прогноза, так же как и степень его выраженности. Наличие внутричерепных объемов коррелирует с неблагоприятными исходами. Летальность выше при субдуральных гематомах, чем при эпидуральных. Объем гематомы коррелирует с исходами. Сдавление или отсутствие базальных цистерн на КТ является высоким фактором риска внутричерепной гипертензии. Состояние базальных цистерн коррелирует с исходами: при их сдавлении или отсутствии летальность увеличивается в 2-3 раза. Имеется тесная взаимосвязь между состоянием базальных цистерн и реакцией зрачков. Смещение срединных структур коррелирует с исходами, хотя и связано с наличием других КТ признаков. Смещение срединных структур свыше 5 мм у пострадавших старше 45 лет является высокодостоверным признаком неблагоприятного исхода. Наличие смещения является индикатором повышенного ВЧД. Величина смещения имеет меньшее значение, чем другие КТ-характеристики, поскольку оно зависит от локализации интрацеребральных повреждений и наличия двусторонних процессов. Кроме того, степень смещения срединных структур может существенно меняться, в частности после удаления внутричерепных гематом.

Список литературы

1. Башкиров М.В., Шахнович А.Р., Лубнин А.Ю. Внутричерепное давление и внутричерепная гипертен-зия // Рос. журн. анестезиол. и интенсив. тер. 1999. № 1. С. 4-11.

2. Бащинский С.Е. Разработка клинических практических руководств с позиции доказательной медицины. М.: Медиа-сфера, 2004. 135 с.

3. Гаврилов А.Г. Диагностика и тактика лечения базальной ликвореи в остром периоде черепно-мозговой травмы: дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.

4. Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Корниенко В.Н. и др. Переломы основания черепа: клинические и прогностические аспекты // Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. 2004. № 3. С. 17-24.

5. Гринь А.А. // Тактика лечения внутричерепных травматических эпидуральных с субдуральных гематом малого объема (до 50 см. куб.) супратенториальной локализации: автореф. дис. . канд. мед. наук. М., 1999.

6. Доброхотова Т.А., Гринделъ О.М., Брагина Н.Н., Потапов А.А. и др. Восстановление сознания после длительной комы у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1985. Т. 85, № 5. С. 720.

7. Доброхотова Т.А., Потапов А.А., Зайцев О.С., Лихтерман Л.Б. Обратимые посткоматозные бессознательные состояния // Соц. и клин. психиатрия. 1996. № 2. С. 26.

8. Захарова Н.Б., Пронин И.Н., Потапов А.А., Корниенко В.Н. и др. Количественная и качественная оценка состояния проводящих путей головного мозга с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии в норме и при диффузных аксональных повреждениях // Лучевая диагностика и терапия. 2012. № 3. С. 92-108.

9. Захарова Н.Е., Корниенко В.Н., Потапов В.Н., Пронин И.Н. и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в оценке проводящих путей головного мозга при диффузном аксональном повреждении // Вестн. рентгенол. 2009. № 4. С. 12-22.

10. Захарова Н.Е., Потапов А.А., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. и др. Особенности регионарного мозгового кровотока, показателей внутричерепного и церебрального перфузионного давления при тяжелой травме мозга // Лучевая диагностика и терапия. 2012. № 3. С. 79-81.

11. Захарова Н.Е., Потапов А.А., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. и др. Динамические исследования структуры мозолистого тела и кортикоспинальных трактов с помощью

диффузионно-тензорной МРТ при диффузных аксональных повреждениях // Вопр. нейрохир. 2010. № 3. С. 3-9.

12. Захарова Н.Е., Потапов А.А., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. и др. Оценка состояния проводящих путей головного мозга при диффузных аксональных повреждениях с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии // Вопр. нейрохир. 2010. № 2. С. 3-7.

13. Захарова Н.Е., Корниенко В.Н., Потапов А.А., Пронин И.Н. Нейровизуализация структурных и гемо-динамических нарушений при черепно-мозговой травме. М.: Изд-во Алексеева Т.М., 2013. 14. Захарова Н.Е. Нейровизуализация структурных и гемодинамических нарушений при тяжелой черепно-мозговой травме (клинико-компьютерно-магнитно-резонансно-томографические исследования): дис. . д-ра мед. наук. М., 2013.
15. Зотов Ю.В., Касумов Р.Д., Исмаил Тауфик. Очаги размозжения головного мозга. СПб., 1996.

16. Зотов Ю.В., Щедренок В.В. Хирургия травматических внутричерепных гематом и очагов размозжений головного мозга. Л., 1984.

17. Кассиль В.Л., Выжигина М.А., Хапий Х.Х. Механическая вентиляция легких в анестезиологии и интенсивной терапии. М.: МЕДпресс-информ. 2009. 608 с.

18. Коновалов А.Н., Потапов А.А., Лихтерман Л.Б. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Т. I. М.: Антидор, 1998. 553 с.

19. Коновалов А.Н., Потапов А.А., Лихтерман Л.Б. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Т. II. М.: Антидор, 2001. 631 с.

20. Коновалов А.Н., Потапов А.А., Лихтерман Л.Б. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Т. III. М.: Антидор, 2002. 632 с.

21. Крылов В.В., Талыпов А.Э., Пурас Ю.В. Декомпрессивная трепанация черепа при тяжелой черепно-мозговой травме. М., 2014. 272 с.

22. Крылов В.В. и др. Повреждения задней черепной ямки. М., 2005.

23. Крылов В.В., Петриков С.С., Белкин А.А. Лекции по нейрореанимации. М.: Медицина. 2009. 192 с.

24. Крылов В.В., Талыпов А.Э., Пурас Ю.В. Внутричерепное давление при повреждениях головного мозга // Нейрохирургия. 2007. № 4. С. 12-19.

25. Крылов В.В., Талыпов А.Э., Пурас Ю.В. Декомпрессивная трепанация черепа при тяжелой черепно-мозговой травме. М., 2014.

26. Лебедев В.В., Быковников Л.Д. Руководство по неотложной нейрохирургии. М., 1987.

27. Лебедев В.В., Крылов В.В. Неотложная нейрохирургия: руководство для врачей. М.: Медицина, 2000.

28. Лебедев В.В., Крылов В.В., Тиссен Т.П., Халчевский В.М. Компьютерная томография в неотложной нейрохирургии. М.: Медицина, 2005.

29. Лебедев В.В., Крылов В.В., Мартыненко А.В., Халчевский В.М. Клинико-компьютерно томографическая классификация ушибов головного мозга // Нейрохирургия. 2001. № 1. С. 25-26.

30. Лебедев В.В., Крылов В.В., Ткачев В.В. Декомпрессивная трепанация черепа // Нейрохирургия. 1998. № 2. С. 38-43.

31. Лебедев В.В., Ткачев В.В. Типичные ошибки хирургической техники при операциях по поводу черепно-мозговой травмы // Нейрохирургия. 1999. № 2. С. 49-57.

32. Лейдерман И.Н., Гаджиева Н.Ш., Солдатов А.С., Белкин А.А. Метаболический мониторинг и нутритивная поддержка при критических состояниях в нейрохирургии и неврологии: учебно-методическое пособие для врачей. Екатеринбург: АМБ, 2006. 43 с.

33. Лекции по черепно-мозговой травме: учебное пособие / под ред. В.В. Крылова. М.: Медицина, 2010.

34. Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Охлопков В.А., Гаврилов А.Г. Концепция дифференцированного лечения тяжелых очаговых повреждений вещества головного мозга // Consilium Medicum. 2009. Т. 11, № 2. С. 67-74.

35. Лихтерман Л.Б., Потапов А.А., Кравчук А.Д. Современные походы к диагностике и лечению черепно-мозговой травмы и ее последствий // Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. 1996. № 1. С. 35.

36. Ошоров А.В., Горячев А.С., Попугаев К.А., Полупан А.А. и др. Мониторинг церебрального перфу-зионного давления в интенсивной терапии // Вестн. ане-стезиол. и реаниматол. 2013. Т. 10, № 2. С. 44-50.

37. Ошоров А.В., Попугаев К.А., Савин И.А., Луб-нин А.Ю. и др. Использование внутрисосудистой гипотермии для коррекции внутричерепной гипертензии у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой // Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. 2014. Т. 78, № 5. С. 41-48.

38. Ошоров А.В., Савин И.А., Горячев А.С., Попугаев К.А. и др. Плато волны внутричерепного давления у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой // Анестезиол. и реаниматол. 2013. № 4. С. 44-50.

39. Ошоров А.В., Савин И.А., Горячев А.С., Попугаев К.А. и др. Первый опыт применения мониторинга ауторегуляции мозговых сосудов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы // Анестезиол. и реа-ниматол. 2008. № 2. С. 61-63.

40. Петриков С.С., Крылов В.В. Внутричерепная гипер-тензия. Современные методы диагностики и лечения // Новости анестезиол. и реаниматол. 2007. № 3. С. 60-63.

41. Петриков С.С., Крылов В.В., Солодов А.А. Влияние гиперосмолярных растворов на внутричерепное давление, церебральную оксигенацию и центральную гемодинамику у больных с внутричерепными кровоизлияниями // Вестн. интенсив. тер. 2007. № 2. С. 61-65.

42. Петриков С.С., Титова Ю.В., Гусейнова Х.Т., Солодов А.А. и др. Внутричерепное давление, церебральная перфузия и метаболизм в остром периоде внутричерепного кровоизлияния // Вопр. нейрохир. имени Н.Н. Бурденко. 2009. № 1. С. 11-17.

43. Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Тамазашвили Т.Ш., Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М.: М-Вести, 2002. 320 с.

44. Потапов А.А, Коновалов А.Н., Кравчук А.Д., Корниенко В.Н. и др. Черепно-мозговая травма: фундаментальные проблемы и клинические решения // Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии. М., 2012. Т. I. С. 159-165.

45. Потапов А.А. Патогенез и дифференцированное лечение очаговых и диффузных повреждений головного мозга: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1989.

46. Потапов А.А., Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Кравчук А.Д. и др. Современные технологии и фундаментальные исследования в нейрохирургии // Вестн. РАН. 2015. Т. 85, № 4. С. 299-309.

47. Потапов А.А., Гаврилов А.Г. Травматическое поражение нервной системы // Неврология: национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 589-521.

48. Потапов А.А., Гаврилов А.Г. Травматическое поражение нервной системы // Неврология: национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 921-944.

49. Потапов А.А., Захарова Н.Е., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. и др. Нейроанатомические основы травматической комы: клинические и магнитно-резонансные корреляты // Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. 2014. Т. 78, № 1. С. 4-13.

50. Потапов А.А., Захарова Н.Е., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. и др. Прогностическое значение мониторинга внутричерепного и церебрального перфузион-ного давления, показателей регионарного кровотока при диффузных и очаговых повреждениях мозга // Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. 2011. Т. 75, № 3. С. 3-8.

51. Потапов А.А., Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Кравчук А.Д. и др. Целевая научно-техническая программа стратегический путь решения социальных и медицинских проблем, связанных с черепно-мозговой травмой // Рос. мед. вести. 2010. Т. 15, № 3. С. 92-96.

52. Потапов А.А., Крылов В.В., Лихтерман Л.Б., Царенко С.В. и др. Современные рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы // Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. 2006. № 1. С. 3-8.

53. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Гаврилов А.Г. Рекомендации по диагностике и лечению пострадавших с черепно-мозговой травмой с позиций доказательной медицины. Сообщение I. Технологии доказательной медицины // Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. 2005. № 3. С. 3-8.

54. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б.,Зельман В.Л., Корниенко В.Н. и др. Доказательная нейротравматоло-гия. М.: Изд-во Андреева Т.М., 2003. 517 с.

55. Потапов А.А., Рошаль Л.М., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. Черепно-мозговая травма: проблемы и перспективы // Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. 2009. № 2. С. 3-8.

56. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Крылов В.В. Критерии выбора способов трепанации черепа у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой // Мед. катастроф. 2008. № 1. С. 32-38.

57. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Крылов В.В. Декомпрессивная трепанация черепа в раннем периоде тяжелой черепно-мозговой травмы // Нейрохирургия 2011. № 3. С. 19-26.

58. Рылова А.В., Гаврилов А.Г., Лубнин А.Ю. Внутричерепное и церебральное перфузионное давление у нейрохирургических пациентов во время анестезии ксеноном // Анестезиол. и реаниматол. 2014. Т. 59, № 4. С. 19-25.

59. Царенко С.В., Петриков С.С., Вахницкая В.В. Протокол диагностики и лечения тяжелой черепно-мозговой травмы (проект) // Анестезиол. и реаниматол. 2006. № 6. С. 69-72.

60. Aarabi B., Alden T., Chesnut R.M., Downs J.H. et al. Management and prognosis of penetrating brain injury // J. Trauma. 2001. Vol. 51, suppl. P. 44-49.

61. Adeloye A., Shokunbi M.T. Immediate bone replacement in compound depressed skull fractures // Cent. Afr. J. Med. 1993. Vol. 39. P. 70-73.

62. Alberico A., Ward J., Choi S., Marmarou A. et al. Outcome after severe head injury. Relationship to mass lesions, diffuse injury, and ICP course in pediatric and adult patients // J. Neurosurg. 1987. Vol. 67. P. 648-656.

63. Alexander E., Ball M., Laster D. Subtemporal decompression: Radiological observations and current surgical experience // Br. J. Neurosurg. 1987. Vol. 1. P. 427433.

64. Andrews B.T., Chiles B.W., Olsen W.L., Pitts L.H. The effect of intracerebral hematoma location on the risk of brainstem compression and on clinical outcome // J. Neurosurg. 1988. Vol. 69. P. 518-522.

65. Andrews K., Beaumont G., Danze F., Dimancescu M.D. et al. International working party on the management of the vegetative state: summary report // Brain Injury. 1996. Vol. 10, N 11. P. 79.

66. Bezircioglu H., Ersahin Y., Demircivi F., Yurt I. et al. Nonoperative treatment of acute extradural hematomas: Analysis of 80 cases // J. Trauma. 1996. Vol. 41. P. 696-698.

67. Blankenship J.B., Chadduck W.M., Boop F.A. Repair of compound-depressed skull fractures in children with replacement of bone fragments // Pediatr. Neurosurg. 1990. Vol. 16. P. 297-300.

68. Bowers S., Marshall L. Outcome in 200 consecutive cases of severe head injury treated in San Diego County: A prospective analysis // Neurosurgery. 1980. Vol. 6. P. 237242.

69. Braakman R. Depressed skull fracture: Data, treatment, and follow-up in 225 consecutive cases // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1972. Vol. 35. P. 395-402.

70. Bratton S., Bullock R., Chesnut R. et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury // J. Neurotrauma. 2007. Vol. 24, N 7. P. 55-58.

71. Bricolo A., Pasut L. Extradural hematoma: Toward zero mortality. A prospective study // Neurosurgery. 1984. Vol. 14. P. 8-12.

72. Bullock M.R. et al. Surgical Management of Traumatic Brain Injury. Brain Trauma Foundation, USA, 2002.

73. Bullock M.R. et al. Surgical Management of Traumatic Brain Injury. Brain Trauma Foundation, USA, 2006.

74. Bullock R., Chesnut R., Clifton G. et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury // J. Neurotrauma. 1996. Vol. 13, N 11. P. 639.

75. Bullock R., Chesnut R., Clifton G. et al. Guidelines for management of severe traumatic brain injury // J. Neurotrauma. 2000. Vol. 17. P. 451-553.

76. Bullock R., Golek J., Blake G. Traumatic intracerebral hematoma - which patients should undergo surgical evacuation? CT scan features and ICP monitoring as a basis for decision making // Surg. Neurol. 1989. Vol. 32. P. 181-187.

77. Bullock R., Smith R., van Dellen J.R. Nonoperative management of extradural hematoma // Neurosurgery. 1985. Vol. 16. P. 602-606.

78. Caroli M., Locatelli M., Campanella R., Balbi S. et al. Multiple intracranial lesions in head injury: Clinical considerations, prognostic factors, management, and results in 95 patients // Surg. Neurol. 2001. Vol. 56. P. 82-88.

79. Chaudhuri A., Martinez-Martin P., Kennedy P.G., Andrew Seaton R. et al.; EFNS Task Force. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of

an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults // Eur. J. Neurol. 2008. Vol. 15, N 7. P. 649-659.

80. Chen T., Wong C., Chang C., Lui T. et al. The expectant treatment of asymptomatic supratentorial epidural hematomas // Neurosurgery. 1993. Vol. 32. P. 176-179.

81. Choksey M., Crockard H.A., Sandilands M. Acute traumatic intracerebral haematomas. Determinants of outcome in a retrospective series of 202 cases // Br. J. Neurosurg. 1993. Vol. 7. P. 611-622.

82. Cohen J., Montero A., Israel Z. Prognosis and clinical relevance of anisocoriacraniotomy latency for epidural hematoma in comatose patients // J. Trauma. 1996. Vol. 41. P. 120-122.

83. Coplin W.M., Cullen N.K., Policherla P.N., Vinas F.C. et al. Safety and feasibility of craniectomy with duraplasty as the initial surgical intervention for severe traumatic brain injury // J. Trauma. 2001. Vol. 50. P. 1050-1059.

84. Cucciniello B., Martellotta N., Nigro D., Citro E. Conservative management of extradural haematomas // Acta Neurochir. (Wien). 1993. Vol. 120. P. 47-52.

85. Davis P.C., Wippold F.J. II, Cornelius R.S., Aiken A.H. et al.; Expert Panel on Neurologic Imaging. ACR Appropriateness Criteria Head Trauma. [online publication]. Reston, VA: American College of Radiology (ACR), 2012. 14 p.

86. Deeren D.H., Dits H., Malbrain M. Correlation between intra-abdominal and intracranial pressure in nontraumatic brain injury // Intensive Care Med. 2005. Vol. 31. P. 15771581.

87. Dent D., Croce M., Menke P., Young B. et al. Prognostic factors after acute subdural hematoma // J. Trauma. 1995. Vol. 39. P. 36-42.

88. Domenicucci M., Strzelecki J., Delfini R. Acute posttraumatic subdural hematomas: Intradural computed tomographic appearance as a favorable prognostic factor // Neurosurgery. 1998. Vol. 42. P. 51-55.

89. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine // JAMA. 1992. Vol. 268, N 17. P. 2420-2425.

90. Firsching R., Woischneck D., Klein S. et al. Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging // Acta Neurochir. 2001. Vol. 143. P. 263-271.

91. Gennarelli T., Spielman G., Langfitt T., Gildenberg P. et al. Influence of the type of intracranial lesion on outcome from severe head injury // J. Neurosurg. 1982. Vol. 56. P. 26-32.

92. Gentleman D., Nath F., Macpherson P. Diagnosis and management of delayed traumatic intracerebral haematomas // Br. J. Neurosurg. 1989. Vol. 3. P. 367-372.

93. Global Status Report on Road Safety: Time for Action. Geneva: World Health Organization, 2009. URL: **http://www.who.int/violence_injury_prevention/road_safety** status/2009.

94. Gower D., Lee K., McWhorter J. Role of subtemporal decompression in severe closed head injury // Neurosurgery. 1988. Vol. 23. P. 417-422.

95. Guerra W., Gaab M., Dietz H., Mueller J. et al. Surgical decompression for traumatic brain swelling: Indications and results // J. Neurosurg. 1999. Vol. 90. P. 187-196.

96. Haacke E., Duhaime A., Gean A. et al. Common data elements in radiologic imaging of traumatic brain injury // J. Magn. Reson. Imaging. 2010. Vol. 32, N 3. P. 516-543.

97. Haines S.L., Walters B.C. Evidence-Based Neurosurgery. An Introduction. New York: Thieme, 2006. 237 p.

98. Hartl R., Gerber L.M., Ni Q., Ghajar J. Effect of early nutrition on deaths due to severe traumatic brain injury // J. Neurosurg. 2008. Vol. 109, N 1. P. 50-56.

99. Haselsberger K., Pucher R., Auer L. Prognosis after acute subdural or epidural haemorrhage // Acta Neurochir. (Wien). 1988. Vol. 90. P. 111-116.

100. Heary R.F., Hunt C.D., Krieger A.J., Schulder M. et al. Nonsurgical treatment of compound depressed skull fractures // J. Trauma. 1993. Vol. 35. P. 441-447.

101. Hess D.R., Kachmarek R.M. Essentials of Mechanical Ventilation. 2nd ed. New York, 2002.

102. Hilario A., Ramos A., Millan J.M. et al. Severe traumatic head injury: prognostic value of brain stem injuries detected at MRI // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2012. Vol. 33. P. 1925-1931.

103. Hofman P., Stapert S., van Kroonenburgh M. et al. MR imaging, single-photon emission CT, and neurocognitive performance after mild traumatic brain injury // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2001. Vol. 22. P. 441-449.

104. Howard M.A. 3rd, Gross A.S., Dacey R.J. Jr, Winn H.R. Acute subdural hematomas: An age-dependent clinical entity // J. Neurosurg. 1989. Vol. 71. P. 858-863.

105. Hung C.C., Chiu W.T., Lee L.S., Lin L.S. et al. Risk factors predicting surgically significant intracranial hematomas in patients with head injuries // J. Formos. Med. Assoc. 1996. Vol. 95. P. 294-297.

106. Hunt J., Hill D., Besser M., West R., Roncal S. Outcome of patients with neurotrauma: the effect of a regionalized trauma system // Aust. N. Z. J. Surg. 1995. Vol. 65. P. 83-86.

107. Jamjoom A. The difference in the outcome of surgery for traumatic extradural hematoma between patients who are admitted directly to the neurosurgical unit and those referred from another hospital // Neurosurg. Rev. 1997. Vol. 20. P. 227-230.

108. Jamjoom A. The influence of concomitant intradural pathology on the presentation and outcome of patients with acute traumatic extradural haematoma // Acta Neurochir. (Wien). 1992. Vol. 115. P. 86-89.
109. Jennett B., Miller J., Braakman R. Epilepsy after monmissile depressed skull fracture // J. Neurosurg. 1974. Vol. 41. P. 208-216.

110. Jennett B., Miller J. Infection after depressed fracture of skull. Implications for management of nonmissile injuries // J. Neurosurg. 1972. Vol. 36. P. 333-339.

111. Katayama Y., Tsubokawa T., Miyazaki S. Two types of delayed traumatic intracerebral hematoma: Differential forms of treatment // Neurosurg. Rev. 1989. Vol. 12. P. 231-236.

112. Koc R., Akdemir H., Oktem I., Meral M. et al. Acute subdural hematoma: outcome and outcome prediction // Neurosurg. Rev. 1997. Vol. 20. P. 239-244.

113. Kotwica Z., Brzezinski J. Acute subdural haematoma in adults: An analysis of outcome in comatose patients // Acta Neurochir. (Wien). 1993. Vol. 121. P. 95-99.

114. Kreymann K.G., Berger M.M., Deutz N.E. et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: intensive care // Clin. Nutr. 2006 Vol. 25, N 2. P. 210-223.

115. Kuday C., Uzan M., Hanci M. Statistical analysis of the factors affecting the outcome of extradural haematomas: 115 cases // Acta Neurochir. (Wien). 1994. Vol. 131. P. 203206.

116. Kunze E., Meixensberger J., Janka M., Sorensen N. et al. Decompressive craniectomy in patients with uncontrollable intracranial hypertension // Acta Neurochir. (Wien). 1998. Vol. 71, suppl. P. 16-18.

117. Lagares A., Ramos A., Derez-Nunes A. et al. The role of MRI in assessing prognosis after severe and moderate head injury // Acta Neurochir. 2009. Vol. 151. P. 341-356.

118. Lee E., Hung Y., Wang L., Chung K. et al. Factors influencing the functional outcome of patients with acute epidural hematomas: Analysis of 200 patients undergoing surgery // J. Trauma. 1998. Vol. 45. P. 946-952.
119. Lobato R., Rivas J., Cordobes F., Alted E. et al. Acute epidural hematoma: An analysis of factors influencing the outcome of patients undergoing surgery in coma // J. Neurosurg. 1988. Vol. 68. P. 48-57.

120. Lobato R.D., Gomez P.A., Alday R., Rivas J.J. et al. Sequential computerized tomography changes and related final outcome in severe head injury patients // Acta Neurochir. (Wien). 1997. Vol. 139. P. 385-391.

121. Maas A.I.R. Current recommendations for neurotrauma // Curr. Opin. Crit. Care. 2000. Vol. 6. P. 281292.

122. Macpherson B.C., MacPherson P., Jennett B. CT evidence of intracranial contusion and haematoma in relation to the presence, site and type of skull fracture // Clin. Radiol. 1990. Vol. 42. P. 321-326.

123. Marshall L., Gautille T., Klauber M., Eisenberg H. et al. The outcome of severe closed head injury // J. Neurosurg. 1991. Vol. 75, suppl. P. 28-36.

124. Marshall L. A new classification of head injury based on computerized tomography // J. Neurosurg. 1991. Vol. 75, suppl. P. 14-20.

125. Mascia L. Ventilatory setting in severe brain injured patients: does it really matter? // Intensive Care Med. 2006. Vol. 32. P. 1925-1927.

126. Massaro F., Lanotte M., Faccani G., Triolo C. One hundred and twenty-seven cases of acute subdural haematoma operated on. Correlation between CT scan findings and outcome // Acta Neurochir. (Wien). 1996. Vol. 138. P. 185191.

127. Mathew P., Oluoch-Olunya D., Condon B., Bullock R. Acute subdural haematoma in the conscious patient: Outcome with initial nonoperative management // Acta Neurochir. (Wien). 1993. Vol. 121. P. 100-108.

128. Mathiesen T., Kakarieka A., Edner G. Traumatic intracerebral lesions without extracerebral haematoma in 218 patients // Acta Neurochir. (Wien). 1995. Vol. 137. P. 155-163.

129. Mayer S.A., Chong J.Y. Critical care management of increased intracranial pressure // J. Intensive Care Med. 2002. Vol. 17. P. 55-67.

130. Meerhoff S.R., de Kruijk J.R., Rutten J., Leffers P. et al. De incidedentie van traumatisch schedelof hersenletsen in het adherentie gebied van het Academisch Ziekenhuis Maastricht in 1997 // Ned. Tijdschr Geneeskd. 2000. Vol. 144. P. 1915-1918.

131. Mendelow A.D., Campbell D., Tsementzis S.A., Cowie R.A. et al. Prophylactic antimicrobial management of compound depressed skull fracture // J. R. Coll. Surg. Edinb. 1983. Vol. 28. P. 80-83.

132. Munch E., Horn P., Schurer L., Piepgras A. et al. Management of severe traumatic brain injury by decompressive craniectomy // Neurosurgery. 2000. Vol. 47. P. 315-322.

133. Nordstrom C., Messeter K., Sundbarg G., Wahlander S. Severe traumatic brain lesions in Sweden. Pt. I: Aspects of management in non-neurosurgical clinics // Brain Inj. 1989. Vol. 3. P. 247-265.

134. Otsuka S., Nakatsu S., Matsumoto S., Sato S. et al. Study on cases with posterior fossa epidural hematoma - clinical features and indications for operation // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). 1990. Vol. 30. P. 24-28.

135. Parizel P., Van Goethem J., Ozsarlak O. et al. New developments in the neuroradiological diagnosis of craniocerebral trauma // Eur. Radiol. 2005. Vol. 15. P. 569581.

136. Patel N., Hoyt D., Nakaji P., Marshall L. et al. Traumatic brain injury: Patterns of failure of nonoperative management // J. Trauma. 2000. Vol. 48. P. 367-374.

137. Paterniti S., Fiore P., Macri E., Marra G. et al. Extradural haematoma. Report of 37 consecutive cases with survival // Acta Neurochir. (Wien). 1994. Vol. 131. P. 207-210.

138. Polderman K.H., Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods // Crit. Care Med. 2009. Vol. 37, N 3. P. 1101-1120.

139. Polin R., Shaffrey M., Bogaev C., Tisdale N. et al. Decompressive bifrontal craniectomy in the treatment of severe refractory posttraumatic cerebral edema // Neurosurgery. 1997. Vol. 41. P. 84-92.

140. Poon W., Li A. Comparison of management outcome of primary and secondary referred patients with traumatic extradural haematoma in a neurosurgical unit // Injury. 1991. Vol. 22. P. 323-325.

141. Potapov A.A., Yeolchiyan S.A., Tcherekaev V.A., Kornienko V.N. et al. Removal of a cranio-orbital foreign body by a supraorbital pterion approach // J. Craniofac. Surg. 1996. Vol. 7, N 3. P. 224-227.

142. Potapov A.A., Eropkin S.V., Kornienko V.N., Arutyunov N.V. et al. Late diagnosis and removal of large wooden foreign body in the cranio-orbital region // J. Craniofac. Surg. 1996. Vol. 7, N 4. P. 311-314.

143. Potapov A., Likhterman L. Management of severe brain injury (TBI) // Essential Practice of Neurosurgery / eds. K. Kalangu, Y. Kato, G. Dechambenoit. Japan: Access Publishing Co, 2009, 2011. P. 771-781.

144. Reilly P., Bullock R. Head Injury Pathophysiology and Management. 2nd ed. London: Hodder Arnold, 2005.

145. Rivas J., Lobato R., Sarabia R., Cordobes F. et al. Extradural hematoma: Analysis of factors influencing the courses of 161 patients // Neurosurgery. 1988. Vol. 23. P. 44-51.

146. Sakas D., Bullock M., Teasdale G. One-year outcome following craniotomy for traumatic hematoma in patients with fixed dilated pupils // J. Neurosurg. 1995. Vol. 82. P. 961-965.

147. Seelig J., Becker D., Miller J., Greenberg R. et al. Traumatic acute subdural hematoma: Major mortality reduction in comatose patients treated within four hours // N. Engl. J. Med. 1981. Vol. 304. P. 1511-1518.

148. Seelig J., Marshall L., Toutant S., Toole B. et al. Traumatic acute epidural hematoma: Unrecognized high lethality in comatose patients // Neurosurgery. 1984. Vol. 15. P. 617-620.

149. Servadei F., Ciucci G., Pagano F., Rebucci G.G. et al. Skull fracture as a risk factor of intracranial complications in minor head injuries: A prospective CT study in a series of 98 adult patients // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1988. Vol. 51. P. 526-528.

150. Servadei F., Nasi M., Cremonini A., Giuliani G. et al. Importance of a reliable admission Glasgow Coma Scale score for determining the need for evacuation of posttraumatic subdural hematomas: A prospective study of 65 patients // J. Trauma. 1998. Vol. 44. P. 868-873.

151. Servadei F., Nasi M., Giuliani G., Cremonini A. et al. CT prognostic factors in acute subdural haematomas: The value of the «worst» CT scan // Br. J. Neurosurg. 2000. Vol. 14. P. 110-116.

152. Servadei F., Piazza G.C., Padovani R., Fagioli L. et al. Pure traumatic cerebral lacerations. A review of 129 cases with long-term follow-up // Neurochirurgia (Stuttg). 1985. Vol. 28. P. 170-173.

153. Servadei F., Teasdale G., Merry G. Defining acute mild head injury in adults: a proposal based on prognostic factors, diagnosis, and management // J. Neurotrauma. 2001. Vol. 18, N 7. P. 657-664.

154. Singer P., Berger M.M., Van den Berghe G. et al. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: intensive care // Clin. Nutr. 2009. Vol. 28, N 4. P. 387-400.

155. Soloniuk D., Pitts L.H., Lovely M., Bartkowski H. Traumatic intracerebral hematomas: Timing of appearance and indications for operative removal // J. Trauma. 1986. Vol. 26. P. 787-794.

156. Sprick C., Bettag M., Bock W. Delayed traumatic intracranial hematomas - clinical study of seven years // Neurosurg. Rev. 1989. Vol. 12, suppl. 1. P. 228-230.

157. Teasdale E., Cardoso E., Galbraith S., Teasdale G. CT scan in severe diffuse head injury: Physiological and clinical correlations // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1984. Vol. 47. P. 600-603.

158. Tseng S.H. Delayed traumatic intracerebral hemorrhage: a study of prognostic factors // J. Formos. Med. Assoc. 1992. Vol. 91. P. 585-589.

159. Tunkel A., Hartman B., Kaplan S., Kaufman B. et al. Practice Guideline for the management of Bacterial meningitis // Clin. Infect. Dis. 2004. Vol. 39. P. 1267-1284.

160. Uzzell B.P., Dolinskas C.A., Wiser R.F., Langfitt T.W. Influence of lesions detected by computed tomography on outcome and neuropsychological recovery after severe head injury // Neurosurgery. 1987. Vol. 20. P. 396-402.

161. Valadka A., Andrews B. Neurotrauma. Evidence-based Answers of Common Questions. Stuttgart: Thieme, 2005. 288 p.

162. van den Brink W.A., Zwienenberg M., Zandee S.M., van der Meer L. et al. The prognostic importance of the volume of traumatic epidural and subdural haematomas revisited // Acta Neurochir. (Wien). 1999. Vol. 141. P. 509514.

163. van den Heever C.M., van der Merwe D.J. Management of depressed skull fractures. Selective conservative management of nonmissile injuries // J. Neurosurg. 1989. Vol. 71. P. 186-190.

164. Visweswaran P., Massin E.K., Dubose T.D. Jr. Mannitol-induced renal failure // J. Am. Soc. Nephrol. 1997. Vol. 8, N 6. P. 1028-1033.

165. Vollmer D., Torner J., Jane J., Sadovnic B. et al. Age and outcome following traumatic coma: why do older patients fare worse? // J. Neurosurg. 1991. Vol. 75. P. 37-49.

166. Vos P.E., Batistin L., Birbamer G., Gerstenbrand F. et al. EFNS guideline on mild traumatic brain injury: report of an EFNS task force // Eur. J. Neurol. 2002. Vol. 9. P. 2072019.

167. Vos P.E., Alekseenko Y., Battistin L., Ehler E. et al. Mild traumatic brain injury // Eur. J. Neurol. 2012. Vol. 19, N 2. P. 191-198.

168. Vos P.E., Alekseenko Y., Battistin L., Ehler E. et al. Mild traumatic brain injury // European Handbook of Neurological Management. Vol. 1. / eds N.E. Gilhus, M. Barnes, M. Brainin. Oxford: Wiley-Blackwell, 2011. Ch. 13.

169. Whitfield P.C., Patel H., Hutchinson P.J., Czosnyka M. et al. Bifrontal decompressive craniectomy in the management of posttraumatic intracranial hypertension // Br. J. Neurosurg. 2001. Vol. 15. P. 500-507.

170. Wilberger J.J., Harris M., Diamond D. Acute subdural hematoma: Morbidity, mortality, and operative timing // J. Neurosurg. 1991. Vol. 74. P. 212-218.

171. Wild K.V., Gerstenbrand F., Dolce G., Binder H. et al. Guidelines for quality management of apallic/vegetative state // Eur. J. Trauma Emerg. Surg. 2007. Vol. 33, N 3. P. 268-292.

172. Wintermark M., van Melle G., Schnyder P. et al. Admission perfusion CT: prognostic value in patients with severe head trauma // Radiology 2004b. Vol. 232. P. 211220.

173. Wintermark M., Coombs L., Druzgal N., Field A., Filippi C. et al. Traumatic brain injury imaging research roadmap // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2015 Febr 5. doi: 10.3174/ajnr. A4254

174. Wintermark M., Sanelli P., Anzai Y., Tsiouris A. et al. Imaging evidence and recommendations for traumatic brain injury: Advanced neuroand neurovascular imaging techniques // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2015. Vol. 36. P. E1-E11.

175. Wong C.W. Criteria for conservative treatment of supratentorial acute subdural haematomas // Acta Neurochir. (Wien). 1995. Vol. 135. P. 38-43.

176. Woolf S.H. Practice guidelines, a new reality in medicine. II. Methods of developing guidelines // Arch. Intern. Med. 1992. Vol. 152, N 5. P. 946-952.

177. Woolf S.H. Practice guidelines: a new reality in medicine. I. Recent developments // Arch. Intern. Med. 1990. Vol. 150. P. 1811-1818.

178. Woolf S.H. Practice guidelines: a new reality in medicine. III. Impact on patient care // Arch. Intern. Med. 1993. Vol. 153, N 23. P. 2646-2655.

179. Wylen E.L., Willis B.K., Nanda A. Infection rate with replacement of bone fragment in compound depressed skull fractures // Surg. Neurol. 1999. Vol. 51. P. 452-457.

180. Yamaki T., Hirakawa K., Ueguchi T., Tenjin H. et al. Chronological evaluation of acute traumatic intracerebral haematoma // Acta Neurochir. (Wien). 1990. Vol. 103. P. 112-115.

181. Yamaura A., Uemura K., Makino H. Large decompressive craniectomy in management of severe cerebral contusion. A review of 207 cases // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). 1979. Vol. 19. P. 717-728.

182. Yanaka K., Kamezaki T., Yamada T., Takano S. et al Acute subdural hematoma - prediction of outcome with a linear discriminant function // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). 1993. Vol. 33. P. 552-558.

183. Yoo D.S., Kim D.S., Cho K.S., Huh P.W. et al. Ventricular pressure monitoring during bilateral decompression with dural expansion // J. Neurosurg. 1999. Vol. 91. P. 953-959.

184. Zakharova N., Kornienko V., Potapov A., Pronin I. et al. Diffusion tensor MRI in severe diffuse axonal injury // Abstracts of the European Society of Neuroradiology XXXII Congress, Genoa, September 2007 // Neuroradiology. 2007. Vol. 49, suppl. 2. P. 207.

185. Zakharova N., Potapov A., Kornienko V., Pronin I. et al. Seria DT MRI study of corpus callosum and corticospinal tracts in patients with severe diffuse axonal injury// Neuroradiol. J. 2010. Vol. 23, suppl. 1. P. 374-375.

186. Zakharova N., Potapov A., Kornienko V., Pronin I. et al. Perfusion CT study of brain stein blood flow in patients with traumatic brain injuries // Neuroradiology. 2012. Vol. 54, supp1. 1. P. 136.

187. Zumkeller M., Behrmann R., Heissler H., Dietz H. Computed tomographic criteria and survival rate for patients with acute subdural hematoma // Neurosurgery. 1996. Vol. 39. P. 708-712.

Глава 17. Опухоли центральной и периферической нервной системы

А.Н. Коновалов, А.В. Козлов, В.А. Черекаев, В.Н. Шиманский, С.В. Таняшин, А.В. Голанов, Г.Л. Кобяков, Л.В. Шишкина, М.В. Рыжова, А.О. Гуща, Н.А. Коновалов, В.А. Королишин

17.1. ПЕРВИЧНЫЕ ОПУХОЛИ

17.1.1. Эпидемиология

Заболеваемость первичными опухолями ЦНС, по наиболее полным на сегодня данным (CBTRUS, 2014), составляет 27,89 на 100 тыс. населения в год. Почти двукратный рост показателя заболеваемости за последние 10 лет связан с улучшением диагностики и полноты статистического анализа. Женщины заболевают чаще (58%) и составляют почти $^{2}/_{3}$ (64%) среди заболевших доброкачественными опухолями ЦНС, большинство заболевших злокачественными опухолями ЦНС составляют мужчины (55%). Самая распространенная опухоль ЦНС (35,8%) - менингиома.

17.1.2. Факторы риска

Рентгеновское и радиоактивное облучение, пищевые нитриты и нитрозамины увеличивают риск развития некоторых опухолей мозга (ОМ). Роль других факторов изучают. Роль травмы головы и сотовых телефонов не доказана.

17.1.3. Профилактика

Профилактики первичных опухолей ЦНС не существует. Для ранней диагностики опухолей при диспансеризации населения имеют значение выявление неврологической симптоматики и застойных явлений на глазном дне, использование методов нейровизуализации (КТ, МРТ и др.).

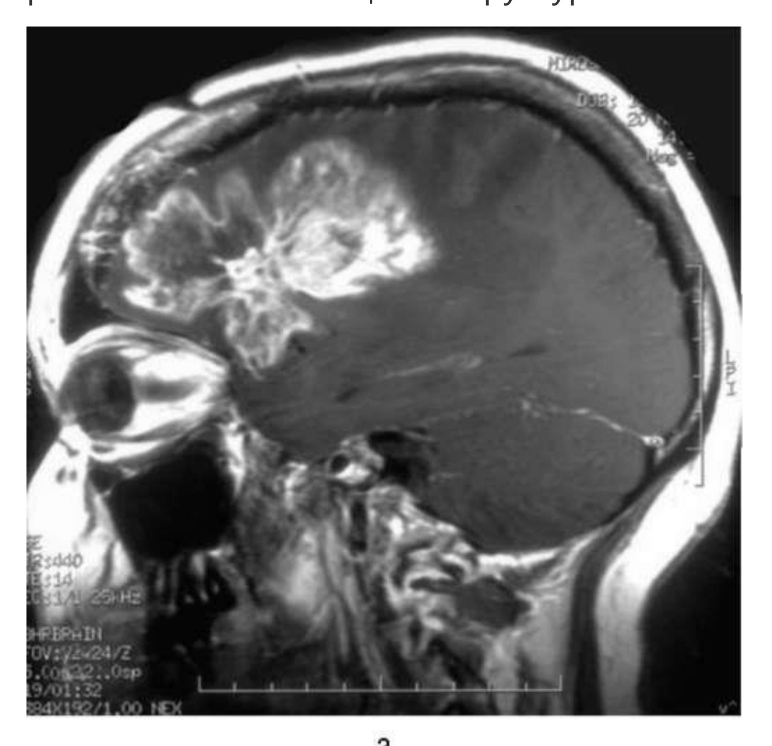
17.1.4. Классификация

Коды по МКБ-10: C70, C71, C72, C75.1-4, D18.0, D32, D33, D35.2-4, D35.6, D35.8, D42, D43, D44.3-5. Несовершенство МКБ-10 не допускает ее применения в нейроонкологической практике, эту классификацию можно использовать только как медико-статистическую.

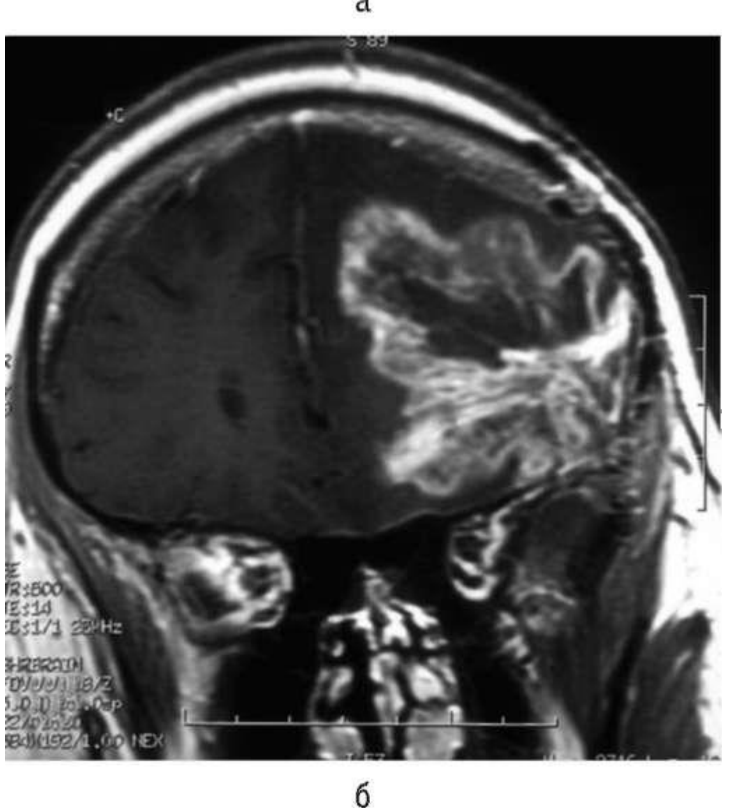
Опухоли ЦНС делят на внутричерепные (90%) и спинальные (10%). По отношению к мозгу опухоли головного мозга делят на внутримозговые (происходящие из клеток мозга) и внемозговые, развивающиеся из оболочек мозга, ЧН, костей черепа и т.д. Спинальные опухоли соответственно подразделяют на интра- и экстрамедуллярные. Последние в зависимости от расположения по отношению к ТМО делят на интра- и экстрадуральные. По локализации внутримозговые опухоли классифицируют в соответствии с пораженной структурой мозга, а внемозговые - по месту исходного

роста в мозговых оболочках или нервах. Первичные опухоли ЦНС могут быть множественными.

На рис. 17.1-17.10 (рис. 17.9, см. цв. вклейку) представлены опухоли головного мозга различной локализации и структуры.



а

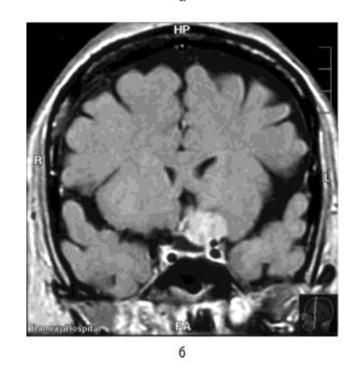


б

Рис. 17.1. Большая внутримозговая опухоль (глиобластома) лобной доли, магнитно-резонансная томография, Т1-взвешенные изображения с контрастным усилением: а - сагиттальная; б - фронтальная проекции

Рис. 17.2. Внутримозговая кистозная опухоль (астроцитома) теменно-затылочной области, магнитно-резонансная томография, T2-взвешенное изображение с контрастным усилением, аксиальная проекция

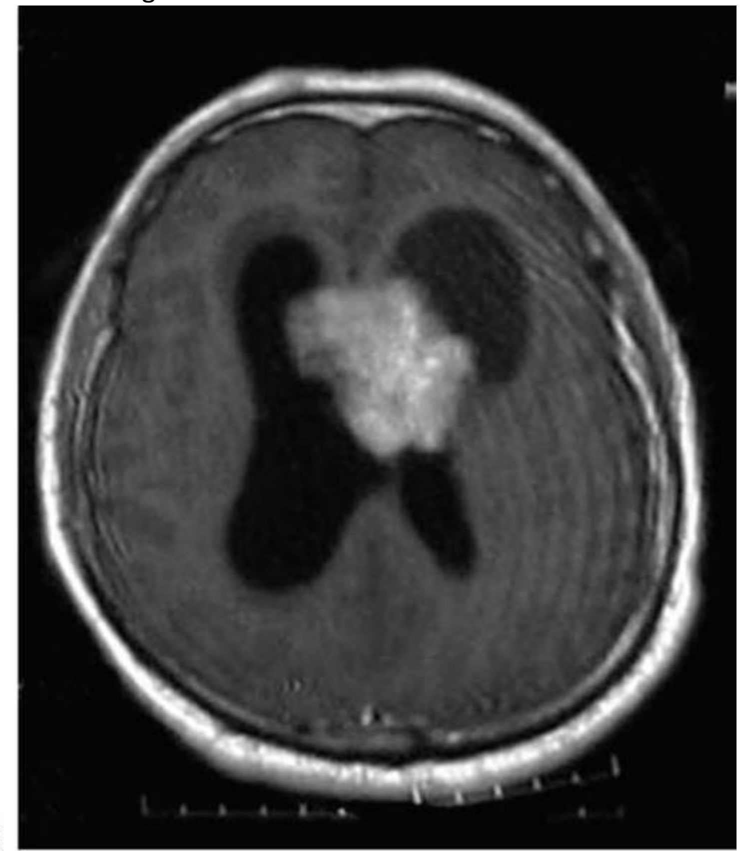
а



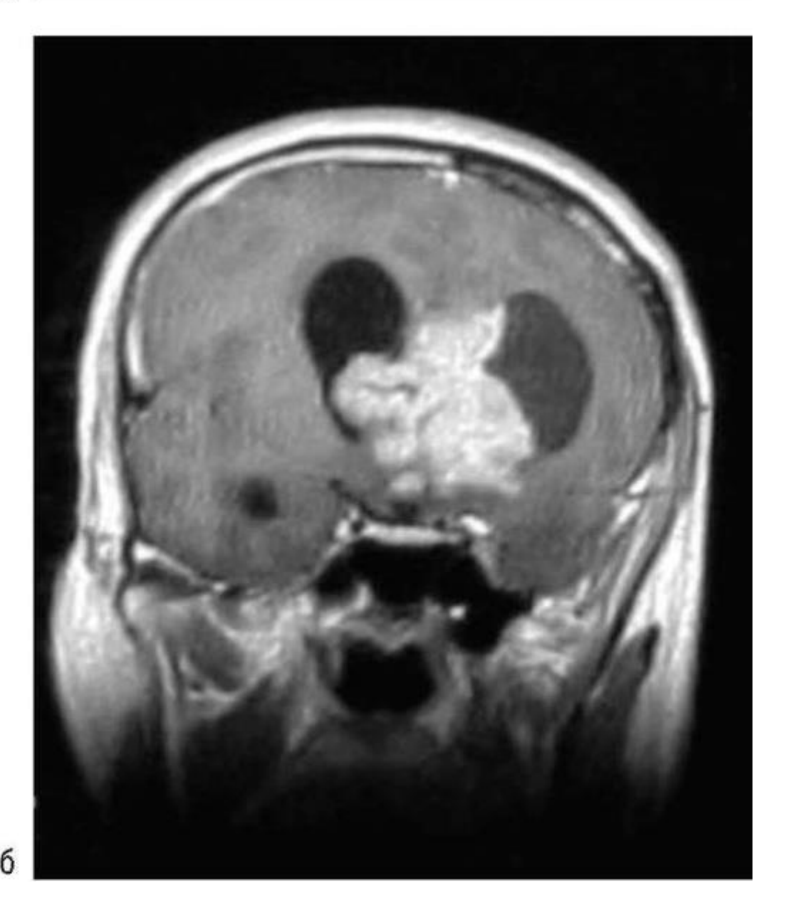
б

в

Рис. 17.3. Внемозговая базальная опухоль - менингиома бугорка турецкого седла, магнитно-резонансная томография, T1-взвешенные изображения с контрастным усилением: а - аксиальная; б - фронтальная; в - сагиттальная проекции



а



б

Рис. 17.4. Опухоль боковых и III желудочков (эпендимома), магнитно-резонансная томография, Т1-взвешенные изображения с контрастным усилением: а - аксиальная; б - фронтальная проекции

а

б

Рис. 17.5. Опухоль мостомозжечкового угла, магнитно-резонансная томография: а - режим T2 FLAIR, аксиальная проекция; б - T1-взвешенное изображение с контрастным усилением, сагиттальная проекция

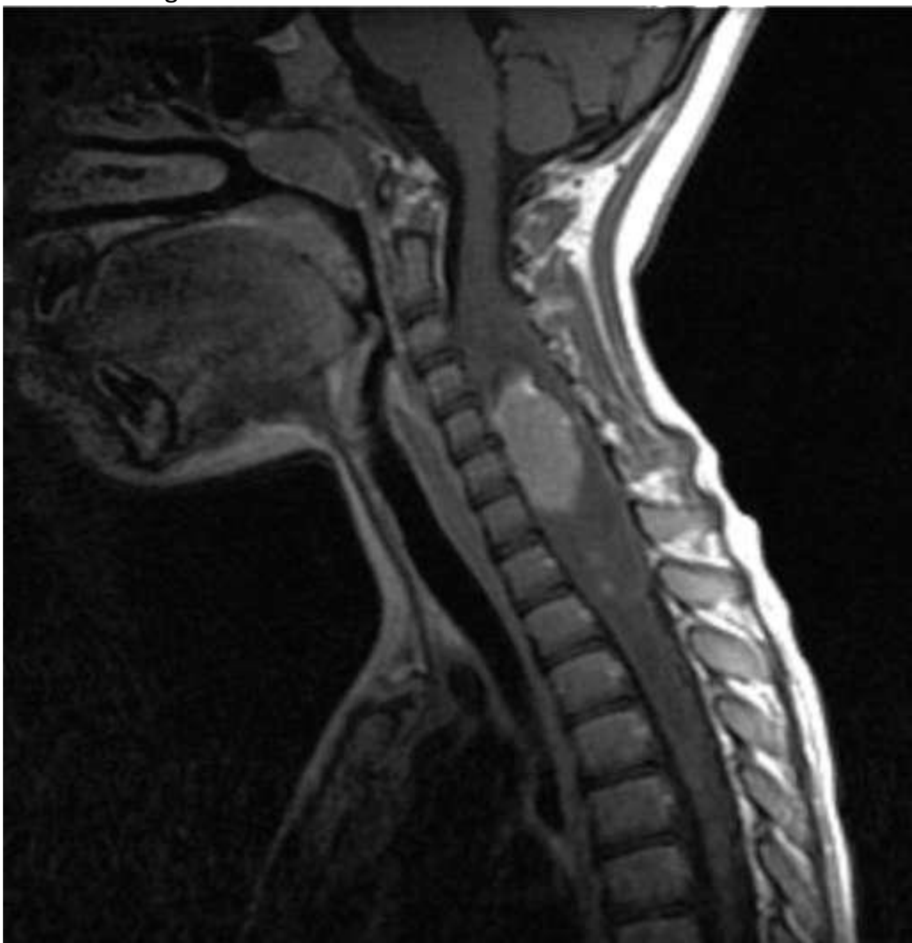


Рис. 17.6. Опухоль спинного мозга: интрамедуллярная опухоль шейного отдела спинного мозга на уровне позвонков C_{IV}-C_{VI}, магнитно-резонансная томография, в режиме T2 FLAIR, боковая проекция

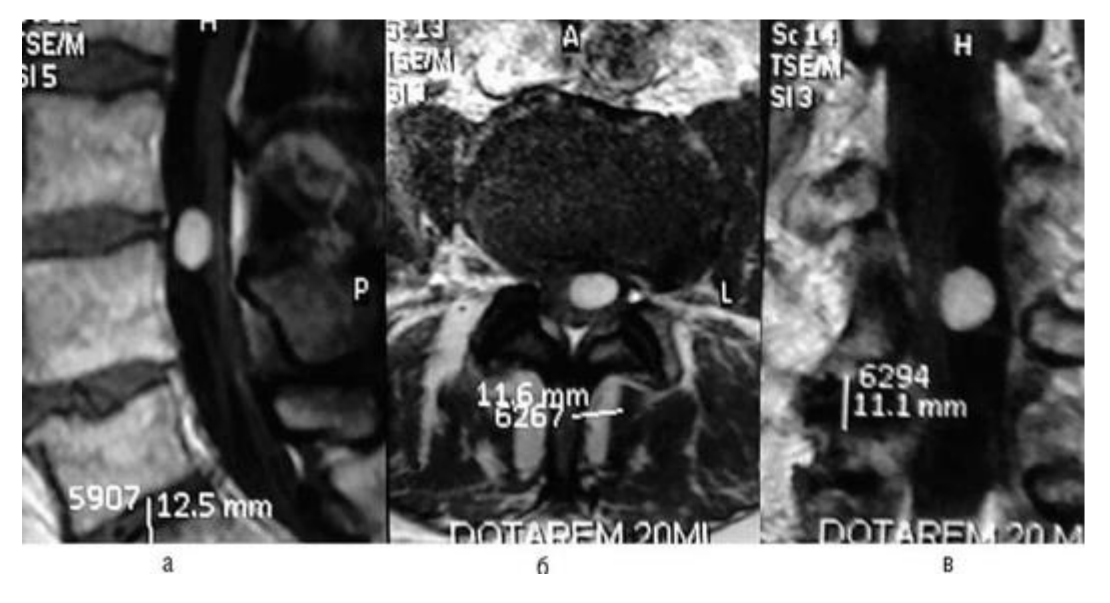
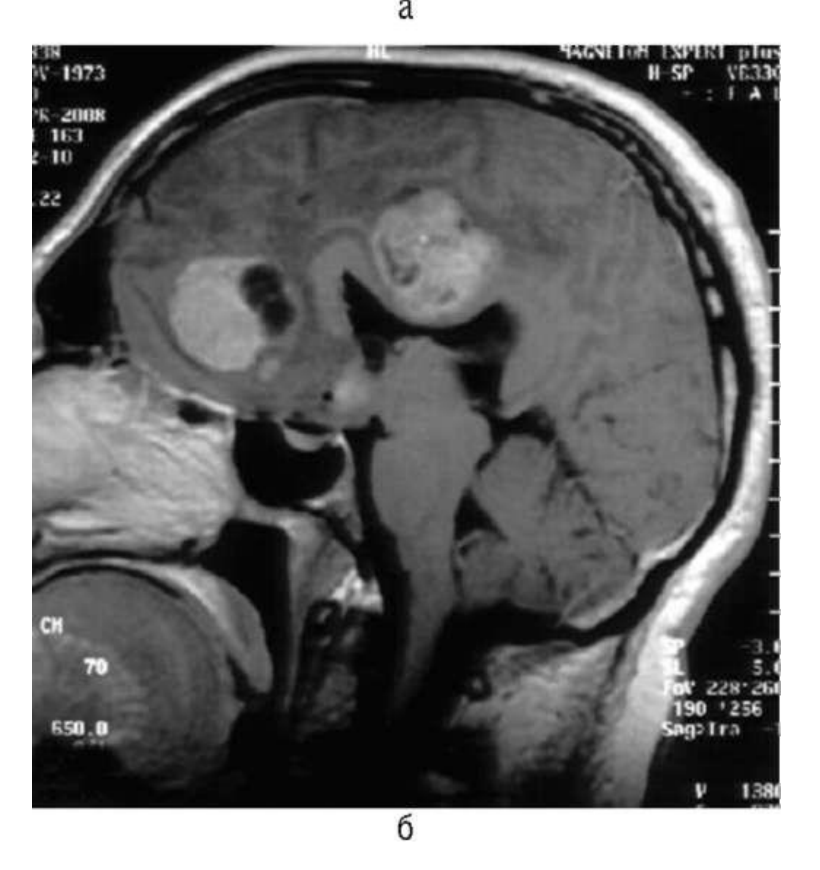


Рис. 17.7. Внемозговая спинальная опухоль - невринома конского хвоста на уровне позвонков L_{III}-L_{IV}, магнитно-резонансная томография, T1-взвешенные изображения с контрастным усилением: а - сагиттальная; б - аксиальная; в - фронтальная проекции

а



б

Рис. 17.8. Первично-множественные опухоли головного мозга, внутримозговая опухоль медиальных отделов обеих лобных долей и опухоль бокового желудочка, магнитно-резонансная томография, Т1-взвешенные изображения с контрастным усилением: а - аксиальная; б - сагиттальная проекции

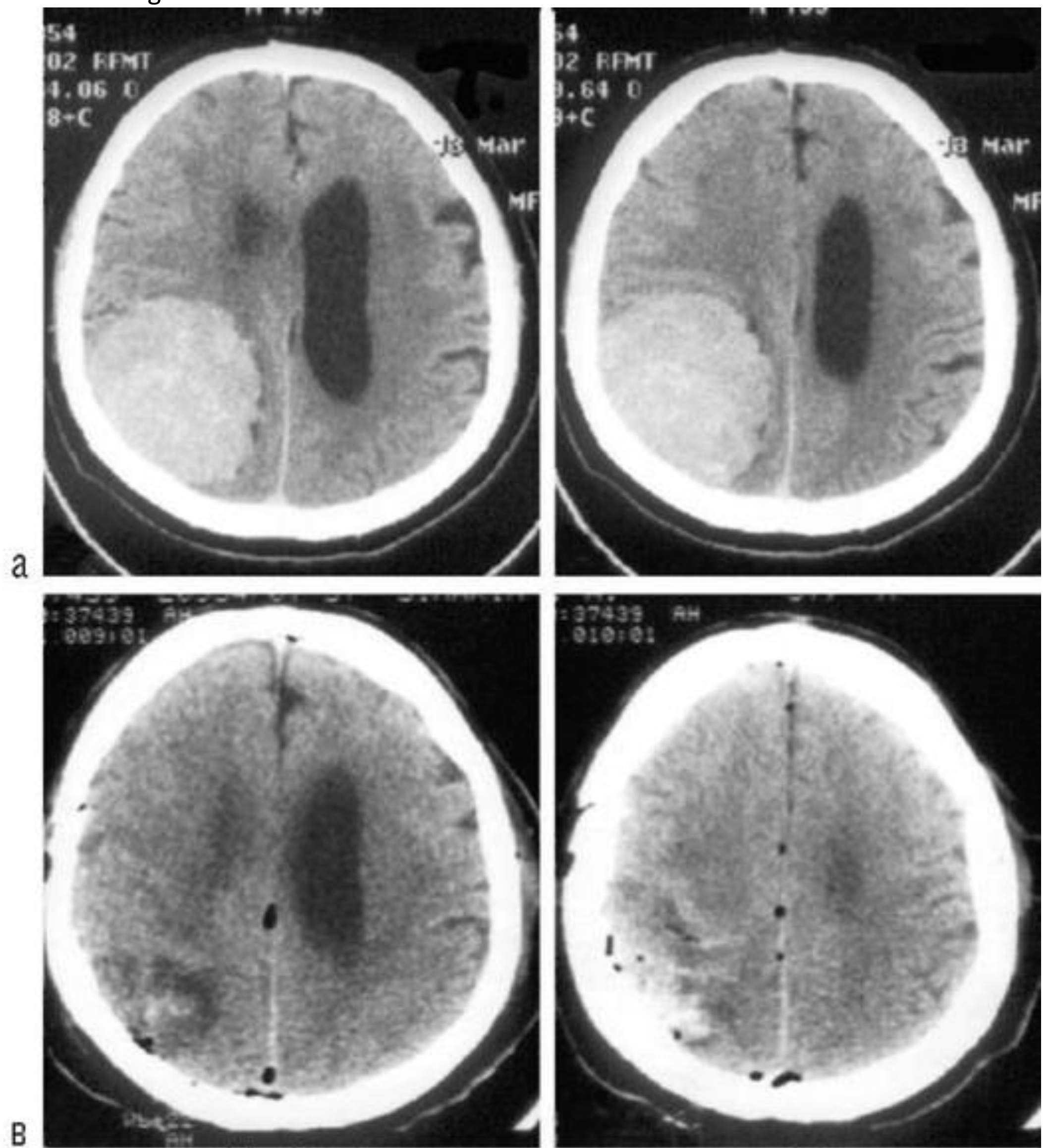


Рис. 17.10. Пример радикального удаления менингиомы, кон-векситальная менингиома теменной области, компьютерная томография с контрастным усилением: а, б - до операции; в, г - после операции

Гистологическая классификация опухолей ЦНС (ВОЗ, 2016)

Диффузные астроцитарные и олигодендрогли-альные опухоли

- Диффузная астроцитома, IDH-mutant.
- Гемистоцитарная астроцитома IDH-mutant.
- Диффузная астроцитома, IDH-wildtype.
- Диффузная астроцитома, IDH NOS.
- Анапластическая астроцитома, IDH-mutant.
- Анапластическая астроцитома, IDH-wildtype.
- Анапластическая астроцитома, NOS.

• Глиобластома, IDH-wildtype:

◊ гигантоклеточная глиобластома;

◊ глиосаркома;

◊ эпителиоидная глиобластома.

• Глиобластома, IDH-mutant.

• Глиобластома, NOS.

• Диффузная срединная глиома, H3 K27M-mutant.

• Олигодендроглиома, IDH-mutant с коделецией 1p/19q.

• Олигодендроглиома NOS.

• Анапластическая олигодендроглиома, IDH-mutant с коделецией 1p/19q.

• Анапластическая олигодендроглиома, NOS.

• Олигоастроцитома NOS.

• Анапластическая олигоастроцитома, NOS.

Другие астроцитарные опухоли

• Пилоидная астроцитома Grade I.

◊ Пиломиксоидная астроцитома.

• Субэпендимарная гигантоклеточная астроцито-ма Grade I.

• Плеоморфная ксантоастроцитома Grade II.

• Анапластическая плеоморфная ксантоастроци-тома Grade III.

Эпендимарные опухоли

• Субэпендимома Grade I.

• Миксопапиллярная эпендимома Grade I.

• Эпендимома Grade II:

◊ папиллярная;

◊ светлоклеточная;

◊ таницитарная.

• Эпендимома RELA Fusion позитивная Grade II, Grade III

• Анапластическая эпендимома Grade III.

Другие глиомы

• Хордоидная глиома III желудочка.

• Ангиоцентрическая глиома.
• Астробластома.

Опухоли сосудистого (хориоидного) сплетения

• Хориоидпапиллома Grade I.

• Атипическая хориоидпапиллома Grade II.

• Хориоидкарцинома Grade III.

Нейрональные и смешанные нейронально-гли-альные опухоли

• Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль Grade I.

• Ганглиоцитома Grade I.

• Ганглиоглиома Grade I.

• Анапластическая ганглиоглиома Grade III.

• Диспластическая ганглиоцитома мозжечка (опухоль Лермитта-Дюкло) Grade I.

• Десмопластическая инфантильная астроцитома/ ганглиоглиома Grade I.

• Папиллярная глионейрональная опухоль Grade I.

• Розетко-формирующая глионейрональная опухоль Grade I.

• Диффузная лептоменингиальная глионейро-нальная опухоль.

• Центральная нейроцитома Grade II.

• Экстравентрикулярная нейроцитома Grade II.

• Церебеллярная липонейроцитома Grade II.

• Параганглиома Grade I.

Опухоли пинеальной области

• Пинеоцитома Grade I.

• Опухоль пинеальной паренхимы промежуточной дифференцировки (пинеоцитома/пинеобла-стома) Grade II, III.

• Пинеобластома Grade IV.

• Папиллярная опухоль пинеальной области Grade II, III.

Эмбриональные опухоли.

• Медуллобластома генетически определенного типа.

◊ Медуллобластома WNT активированная.

◊ Медуллобластома, SHH активированная и TP53-mutant.

◊ Медуллобластома SHH активированная и TP53-wildtype.

◊ Медуллобластома, non-WNT/non-SHH:

- медуллобластома, группа 3;

- медуллобластома, группа 4.

• Медуллобластома гистологически определенного типа.

◊ Медуллобластома классическая.

◊ Медуллобластома десмопластическая/нодул-лярная.

◊ Медуллобластома с повышенной нодулярно-стью.

◊ Медуллобластома крупноклеточная/анапла-стическая.

• Медуллобластома NOS.

• Эмбриональная опухоль с многорядными розетками C19MC-altered.

• Эмбриональная опухоль с многорядными розетками NOS.

• Медуллоэпителиома

• Нейробластома ЦНС.

• Ганглионейробластома ЦНС.

• Эмбриональная опухоль NOS.

• Атипическая тератоидно-рабдоидная опухоль Grade IV.

• Эмбриональная опухоль ЦНС с рабдоидной дифференцировкой.

Опухоли черепных и спинальных нервов

• Шваннома (невринома, неврилеммома) Grade I.

◊ Клеточная.

◊ Плексиформная.

◊ Меланотическая.

• Нейрофиброма Grade I.

◊ Атипическая нейрофиброма.

◊ Плексиформная нейрофиброма.

• Периневрома Grade I.

• Гибридная опухоль оболочек нервов.

• Злокачественная опухоль оболочек периферического нерва Grade III, IV.

• Эпителиоидная злокачественная опухоль оболочек периферического нерва.

• Злокачественная опухоль оболочек периферического нерва с периневральной дифференци-ровкой.

Менингиомы

• Менингиома.

• Менинготелиоматозная Grade I.

• Фибробластическая (фиброзная) Grade I.

• Переходная (смешанная) Grade I.

• Псаммоматозная Grade I.

• Ангиоматозная Grade I.

• Микрокистозная Grade I.

• Секреторная Grade I.

• Лимфоплазмоцитарная Grade I.

• Метапластическая Grade I.

◊ Хордоидная Grade II.

◊ Светлоклеточная Grade II.

◊ Атипическая Grade II.

◊ Папиллярная Grade III.

◊ Рабдоидная Grade III.

◊ Анапластическая (злокачественная) Grade III.

Мезенхимальные не менинготелиальные опухоли.

• Солитарная фиброзная опухоль/гемангиопери-цитома.

◊ Grade I.

◊ Grade II.

◊ Grade III.

• Гемангиобластома.

• Гемангиома.

• Эпителиоидная гемангиоэндотелиома.

• Ангиосаркома.

• Саркома Капоши.

• Саркома Юинга/PNET.

• Липома.

• Ангиолипома.
• Гибернома.

• Липосаркома.

• Десмоидный тип фиброматоза.

• Миофибробластома.

• Воспалительная миофибробластическая опухоль.

• Доброкачественная фиброзная гистиоцитома.

• Фибросаркома.

• Злокачественная плеоморфная саркома/злокачественная фиброзная гистиоцитома.

• Лейомиома.

• Лейомиосаркома.

• Рабдомиома.

• Рабдомиосаркома.

• Хондрома.

• Хондросаркома.

• Остеома.

• Остехондрома.

• Остеосаркома.

Меланотические опухоли

• Менингиальный меланоцитоз.

• Менингиальная меланоцитома.

• Менингиальная меланома.

• Менингеальный меланоматоз.

Лимфомы

• Диффузная крупноклеточная В-клеточная лим-фома ЦНС.

• Ассоциированные с иммунодефицитом лимфомы

ЦНС:

◊ ВИЧ связанная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома ЦНС;

◊ EBV-позитивная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома NOS;

◊ Лимфоматоидный грануломатоз.

• Интраваскулярная крупноклеточная В-клеточ-ная лимфома.

• Low-grade В-клеточная лимфома ЦНС.

• Т-клеточная и NK/T-клеточная лимфома ЦНС.

• Анапластическая крупноклеточная лимфома ЦНС ALK-позитивная.

• Анапластическая крупноклеточная лимфома ЦНС ALK - негативная.

• MALT лимфома ТМО.

Гистиоцитарные опухоли

• Гистиоцитоз Лангерганса.

• Erdheim-Chesterp заболевание.

• Rosai-Dorfman заболевание.

• Ювенильная ксантогранулема.

• Гистиоцитарная саркома.

Герминативно-клеточные опухоли

• Герминома.

• Эмбриональная карцинома.

• Опухоль желточного мешка.

• Хориокарцинома.

• Тератома:

◊ зрелая;

◊ незрелая.

• Тератома со злокачественной трансформацией.

• Смешанная герминативно-клеточная опухоль.

Опухоли селлярной области

• Краниофарингиома Grade I:

• адамантиномоподобная;

• папиллярная.

• Гранулярно-клеточная опухоль Grade I.

• Питуицитома Grade I.

• Веретеноклеточная онкоцитома аденогипофиза

Grade I.

Метастатические опухоли

В клинической практике, помимо гистологической характеристики, используют понятие «биологическое поведение» опухоли. Термин первоначально был предложен для доброкачественных опухолей (менин-гиом) в связи с отсутствием четких корреляций между выраженностью гистологических признаков атипии опухоли и прогнозом. Под биологическим поведением понимают скорость роста опухоли, ее способность инфильтрировать и разрушать окружающие ткани, вызывать перитуморозный отек. К биологическому поведению относят также способность опухоли рецидивировать после лечения и метастазировать. Возможно, в будущем станет реальным составление индивидуального молекулярно-биологического профиля опухоли для каждого больного.

17.1.5. Этиология и патогенез

Этиология опухолей ЦНС, как и других новообразований, не установлена. Большинство первичных опухолей ЦНС - спорадические, предрасположенность к ним не наследуется. Реже опухоли ЦНС развиваются в рамках наследственного заболевания. В результате генной мутации происходит нарушение синтеза соответствующего белка - супрессора пролиферации (например, нейрофибромина, мерлина и т.д.). Скорость пролиферации обусловлена значимостью дефектного гена (и кодируемого им белка-супрессора) в регулировании клеточного роста. Повторные генетические события (повреждение аллельного первому и/или других генов-супрессоров) обычно приводят к ускорению роста опухоли.

Патогенез симптомов при опухолях головного мозга обусловлен сдавлением и/или разрушением прилежащих мозговых структур и повышением ВЧД. Развитие внутричерепной гипертензии в нейроон-кологии может быть обусловлено разными патофизиологическими механизмами: наличием в полости черепа дополнительного

объема опухоли, развитием перитуморозного отека, нарушением оттока ликвора из желудочков мозга. Повышение ВЧД приводит к затруднению венозного оттока, что вызывает ишемию соответствующих участков мозга и формирование ишемического отека в дополнение к перитумороз-ному. Это в свою очередь усугубляет внутричерепную гипертензию и формирует порочный круг. Таким образом, внутричерепная опухоль, даже доброкачественная, при отсутствии лечения становится основной причиной смерти больного. При спинальных опухолях патогенез симптомов обусловлен локальным сдавлением или разрушением структур спинного мозга и корешков, внутричерепная гипертензия развивается редко.

17.1.6. Клиническая картина

Неврологические симптомы при опухолях ЦНС делят на местные (локальные), симптомы на отдалении и общемозговые.

Местные симптомы могут проявляться как в виде симптомов раздражения (эпилептические приступы, галлюцинации, локальные боли), так и в виде симптомов выпадения. И те, и другие обусловлены сдавлением или разрушением прилежащего к опухоли вещества мозга или ЧН и зависят от локализации опухоли.

Симптомы на отдалении (вторичные, дислокационные) чаще всего представлены стволовыми симптомами, обусловленными смещением мозга и сдавлением стволовых отделов в отверстии мозжечкового намета или большом затылочном. Обычно они возникают на поздних стадиях заболевания. Для тенториального вклинения типично поражение глазодвигательного нерва с последующим присоединением проводниковых двигательных расстройств. При вклинении в большое затылочное отверстие развиваются ригидность мышц затылка и синдром Брунса (тошнота, рвота, брадикардия, АГ, угнетение сознания).

Общемозговые симптомы при опухолях чаще всего бывают следствием внутричерепной гипертензии и проявляются головной болью с характерным усилением к утру, тошнотой, рвотой, угнетением сознания. Одно из самых характерных проявлений внутричерепной гипертензии - застойные диски зрительных нервов.
Сочетание тех или иных клинических симптомов в каждом конкретном случае зависит от локализации, размеров опухоли, гистологической характеристики и биологического поведения.

Ниже подробно описаны наиболее типичные симптомы, а также клиническая картина при опухолях различной локализации.

ГБ в большинстве случаев обусловлена повышением ВЧД. Становится первым симптомом в 35% случаев и появляется у 70-80% больных при дальнейшем развитии заболевания.

Отек дисков зрительных нервов выявляют приблизительно у 50% больных. В последнее время с развитием ранней диагностики частота этого симптома снижается.

Эпилептические приступы - первый симптом у $^{1}/_{3}$ больных. Бывают парциальными или общими. Чаще возникают у больных с медленно растущими глиомами низкой степени злокачественности (70% случаев) и особенно с олигодендроглиомами (90%).

Психические и личностные изменения в качестве первого симптома отмечают у 15-20%, по мере роста опухоли выявляют у большинства больных, особенно с внутримозговыми опухолями. Представлены нарушениями памяти и внимания, абстрактного мышления, эмоциональными расстройствами.

Опухоли лобной доли при расположении в передних отделах могут достаточно долго не вызывать никаких неврологических расстройств. По мере роста эти новообразования приводят к изменению личности и поведения, эйфории. В связи со снижением критики к своему состоянию больные часто игнорируют появляющиеся дефекты, обращение к врачу происходит по настоянию родственников. При поражении задних отделов нижней лобной извилины (зоны Брока) доминантного полушария развивается моторная афазия.

При локализации опухоли в области центральных извилин развиваются контралатеральные пирамидные двигательные расстройства.

Опухоли височной доли чаще проявляются пароксизмальной симптоматикой. Приступы могут быть как простыми парциальными (в виде обонятельных и вкусовых галлюцинаций, состояний типа deja vu, приступов ярости или удовольствия), так и сложными и развернутыми (в виде изменения сознания и повторных психомоторных состояний с поведенческими автоматизмами). Для глубинных опухолей типично нарушение памяти, развитие гемианопсии. При конвекситальных опухолях доминантного полушария развивается сенсорная и/или амнестическая афазия, а при поражении в области стыка височной и теменной долей - сложные расстройства речи, письма, счета.

Опухоли теменной доли вызывают контралате-ральное нарушение болевой, тактильной, температурной, суставно-мышечной чувствительности и стере-огноза. Могут встречаться такие сложные симптомы, как аутотопагнозия, нарушение пространственной ориентировки, праксиса, игнорирование противоположной стороны тела (при правополушарном процессе), нарушение трофики в противоположных конечностях.

Опухоли затылочной доли приводят к развитию гомонимной гемианопсии или фотопсий. Опухоли этой локализации могут также вызывать зрительную агнозию.

Опухоли желудочков мозга. Первыми симптомами, как правило, становятся признаки внутричерепной гипертензии. Они обычно появляются при достижении опухолью достаточно больших размеров, когда она вызывает окклюзию ликворных путей. При прорастании опухоли в окружающие ткани появляются соответствующие очаговые симптомы (например, стволовые - при опухолях IV, диэнцефальные - III желудочка).

Опухоли задней черепной ямки. Опухоли мозжечка проявляются нарушениями координации, статики и походки. Позже присоединяются признаки внутричерепной гипертензии, обусловленной сдавле-нием IV желудочка и развитием внутренней гидроцефалии.

Опухоли ствола мозга встречаются чаще в детском возрасте. Они характеризуются альтернирующей неврологической симптоматикой и на поздних стадиях - внутричерепной гипертензией.

Внемозговые опухоли задней черепной ямки проявляются нарушением функций вовлеченных в процесс ЧН, а также признаками сдавления мозжечка, ствола мозга и внутричерепной гипертензии.

Опухоли области турецкого седла могут проявляться гормональными (аменорея, галакторея, акромегалия, синдром Иценко-Кушинга) и/или зрительными нарушениями, на поздних стадиях присоединяются признаки внутричерепной гипертензии.

Опухоли спинного мозга проявляются по-разному, в зависимости от их отношения к спинному мозгу. При экстрамедуллярных опухолях первыми возникают симптомы раздражения нервных корешков (стреляющие боли в зоне иннервации корешка, провоцируемые чиханием, кашлем, натуживанием), затем присоединяются признаки нарушения функции корешков и на поздних стадиях - проводниковые симптомы, обусловленные сдавлением спинного мозга. При интрамедуллярных опухолях первыми возникают симптомы сегментарного поражения спинного мозга, прежде всего нарушения чувствительности, затем присоединяются проводниковые расстройства ниже уровня поражения.

Для стандартизации оценки тяжести состояния больных в нейроонкологии используют шкалу Карновского (табл. 17.1). Существуют также классификации, специально разработанные для отдельных видов опухолей (например, медуллобластомы).

Таблица 17.1. Шкала Карновского (незначительно модифицирована применительно к правилам русского языка)

Индекс Карновского, баллы	**Значения**
100	Отсутствие жалоб и клинических симптомов заболевания
90	Нормальная социальная и трудовая активность, минимальная симптоматика
80	Нормальная активность с усилиями, четкие симптомы

70	Обслуживает себя, не может вести обычную трудовую и социальную деятельность
60	Временами нуждается в посторонней помощи, но в основном обслуживает себя
50	Нуждается в существенной посторонней помощи и уходе
40	Инвалидизирован, нуждается в медицинской помощи и профессиональном уходе
30	Тяжелая инвалидизация, госпитальный больной
20	Тяжелое состояние. Нуждается в интенсивной терапии
10	Крайне тяжелое (терминальное) состояние

Обычно значения индекса Карновского от 100 до 70 баллов соответствуют удовлетворительному состоянию, от 60 до 40 баллов - среднетяжелому, 30-20 баллов - тяжелому и 10 баллов - крайне тяжелому.

17.1.7. Диагностика

Появление и прогрессирующее нарастание тех или иных неврологических симптомов - безусловное основание для постановки предположительного диагноза «опухоль ЦНС» и направления больного на консультацию к нейрохирургу. Стандарт инструментальной диагностики опухолей ЦНС - МРТ с внутривенным введением контраста. Специальные методики МРТ позволяют изучить взаимоотношения опухоли с функционально значимыми зонами мозга (речевыми, двигательными, чувствительными центрами, проводящими путями), с высокой степенью вероятности высказаться о гистологическом диагнозе и степени злокачественности опухоли, ее кровоснабжении, отношении к магистральным сосудам и т.д.
КТ может дополнять МРТ, поскольку обеспечивает лучшую визуализацию костных структур. Трехмерная спиральная КТ позволяет уточнить топографические соотношения опухоли с магистральными сосудами и структурами основания черепа. Если КТ применяют в качестве первичного метода диагностики внутричерепной опухоли (например, при невозможности проведения МРТ у больного с кардиостимулятором), то исследование необходимо проводить после внутривенного введения водорастворимого рентгено-контрастного вещества (это позволяет более четко выявить опухоль, поскольку многие из них хорошо накапливают контраст).

При необходимости в диагностический комплекс можно включить селективную церебральную ангиографию, краниографию, электрофизиологические исследования (ЭЭГ, электрокортикографию, исследование вызванных потенциалов различных модальностей), определение опухолевых маркеров (α-фетопротеина и хорионического гонадотропина при опухолях области шишковидной железы), гормонов и некоторые другие методы.

17.1.8. Дифференциальная диагностика

Опухоли головного мозга необходимо дифференцировать с другими объемными образованиями (например, внутримозговыми и субдуральны-ми гематомами, абсцессами, паразитами, лейкоэн-цефалопатией, РС, сосудистыми мальформациями, инфарктами головного мозга, метастазами опухолей другой локализации и др.), а также

между собой. При невозможности установить точный диагноз с помощью неинвазивных методов в части случаев необходимо прибегать к стереотаксической или открытой биопсии.

17.1.9. Лечение

Лечение больного с опухолью ЦНС в большинстве случаев бывает комплексным. Хирургическое вмешательство - важный, но не единственный компонент лечебного процесса.

17.1.9.1. ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ

Основная цель хирургического вмешательства при любой опухоли мозга - максимально возможное ее удаление, не приводящее к дополнительной стойкой инвалидизации больного. Радикальность удаления любой опухоли, как доброкачественной, так и злокачественной, зависит от многих факторов: отношения опухоли к магистральным сосудам, ЧН, функционально значимым зонам мозга. В случаях диффузного роста опухолей (большинство глиом) либо при опухолях, расположенных в функционально и жизненно важных структурах, целью хирургического лечения обычно становится циторедукция - удаление основной массы опухоли и создание тем самым благоприятных условий для проведения адъ-ювантной терапии. В ситуациях, когда даже частичное удаление опухоли неизбежно влечет стойкую инвалидизацию больного, применяют нехирургические методы лечения с предварительным уточнением гистологической структуры опухоли с помощью биопсии.
При неоперабельных опухолях, вызывающих внутричерепную гипертензию, иногда применяют паллиативные вмешательства (шунтирующие операции на ликворной системе, декомпрессию).

17.1.9.2. ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ Госпитализацию больных с опухолями мозга

в нейрохирургический стационар осуществляют только для хирургического лечения или инвазивных методов обследования (например, прямой ангиографии, биопсии). Весь комплекс неинвазивных обследований проводят на догоспитальном этапе. Помимо основного заболевания, многим больным, особенно людям пожилого возраста, необходимы дополнительные обследования, направленные на уменьшение общего риска операции.

17.1.9.3. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДО ОПЕРАЦИИ

Многие опухоли мозга сопровождаются периту-морозным отеком, ухудшающим общее состояние больного и повышающим травматичность операции.

В целях уменьшения отека в предоперационном периоде назначают глюкокортикоиды. Обычно начинают с 10-12 мг дексаметазона утром парентерально, на 2-3-и сутки вводят по 8 мг, вопрос о коррекции дозы решают на 4-е сутки в зависимости от клинического эффекта. В тяжелых случаях доза дексаметазона может быть существенно увеличена, но не следует превышать 120 мг/сут. Разделение суточной дозы на несколько введений возможно, но нецелесообразно. Улучшение состояния больного наступает, как правило, уже на 2-3-и сутки лечения. Не следует без крайней необходимости назначать мочегонные средства и ограничивать потребление жидкости. При наличии эпилептических приступов назначают противосудо-рожные препараты. Если операцию нужно выполнить в ускоренном порядке, обычно назначают вальпро-аты, леветирацетам, фенитоин или барбитураты. В остальных случаях в предоперационном периоде предпочтительно подобрать индивидуальную схему противосудорожной терапии. Если в послеоперационном периоде планируется проведение химиотерапии, не следует назначать индукторы печеночных ферментов - карбамазепин, барбитураты, фенитоин. Профилактическое (при отсутствии эпилептических приступов) назначение противосудорожных препаратов не оправдано.

Периоперационная антибиотикопрофилактика - первое введение антибиотика за 1-2 ч до разреза кожи и поддержание эффективной концентрации препарата до закрытия раны (удаления дренажей) - уменьшает риск инфекционных осложнений. Обычно применяют цефалоспорин 2-3-го поколения или потенциированный клавуланатом амоксициллин или тикарциллин.

17.1.9.4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При планировании нейрохирургического вмешательства важно учитывать локализацию опухоли, ее структуру, кровоснабжение и характер роста. Необходимо оценить как непосредственный риск операции, так и долгосрочный прогноз. Риск операции особенно велик у пожилых больных с глубинно или двусторонне расположенными опухолями и низким (менее 70) индексом Карновского.

Подготовка к операции

В подавляющем большинстве случаев операции в нейроонкологии бывают плановыми, с предоперационной подготовкой, соответствующей общим хирургическим стандартам.

Анестезия

Большинство нейрохирургических операций выполняют в условиях общей комбинированной анестезии с интубацией трахеи и ИВЛ, обеспечивающей полную неподвижность больного и релаксацию. В случае локализации опухоли около речевых зон можно использовать неинтубационный наркоз с пробуждением больного после

трепанации для проведения электрофизиологических и нейропсихологиче-ских тестов, позволяющих определить допустимые границы резекции новообразования (обезболивание на этом этапе обеспечивают местной и регионарной анестезией). Местную комбинированную анестезию можно применять при стереотаксической биопсии. При вмешательствах на спинном мозге и патологии ПНС можно использовать различные виды спиналь-ного обезболивания (чаще комбинированную периду-ральную анестезию).

Хирургический доступ

Должен обеспечивать возможность удаления новообразования с минимальной травматизацией структур ЦНС или вообще без таковой. Широкие, экстенсивные доступы в настоящее время применяют редко, только в случае вовлечения соответствующих структур черепа и мягких тканей в опухолевый процесс («блок-резекция» злокачественных опухолей), а также при врастающих в кость менингиомах выпуклой поверхности и наружных отделов основания черепа.

В этих случаях трепанацию стараются провести так, чтобы ее границы на 5-10 мм превышали размеры опухоли во всех направлениях. В большинстве случаев с использованием современных технологий любую опухоль удается удалить из минимального доступа, обеспечивающего обнажение лишь части ее поверхности.

Особенности хирургической техники

Основная особенность при удалении опухолей в нейрохирургии - невозможность в подавляющем большинстве случаев применять в ходе операции принципы онкологической абластики, что обусловлено необходимостью сохранения прилежащих к опухоли структур. Поэтому удаление опухоли проводят путем фрагментирования различными инструментами (пинцетами, кусачками, вакуумным или УЗ-аспиратором и т.д.). Злокачественные опухоли изначально характеризуются инфильтративным ростом, при этом опухолевые клетки могут быть обнаружены и во внешне неизмененном веществе мозга на расстоянии до 5 см от основного опухолевого узла. В связи с этими факторами понятие радикальности удаления опухоли в нейрохирургии достаточно условно.

Хирургическая техника удаления глиом зависит от отношения опухоли к функционально значимым зонам мозга и характера ее роста. При отграниченных глиомах целью операции становится радикальное удаление опухоли. Желательно, чтобы доступ к опухоли осуществлялся в стороне от функционально значимых областей. При диффузно растущих опухолях стремление к радикализму за счет удаления перитуморозной зоны мозга не оправдано, особенно при близости опухоли к функционально значимым зонам мозга. Для предупреждения травматизации мозга используют как предоперационную (с помощью функциональной МРТ), так и интраоперацион-ную идентификацию моторно-сенсорной, зрительной коры, речевых

центров и т.д. (см. рис. 17.9, см. цв. вклейку). Для ориентации хирурга в пределах опухоли и прилежащих структурах мозга используют методы нейронавигации.
При внемозговых опухолях ЦНС (например, менингиомы, невриномы и др.) обычно сначала удаляют центральные отделы опухоли и лишь после уменьшения ее объема постепенно мобилизуют и иссекают периферические, прилежащие к мозгу, отделы опухоли. При таких опухолях при возможности выполняют радикальное удаление новообразования (см. рис. 17.10). Для этой цели при локализации опухоли в области основания черепа используют достаточно сложные хирургические доступы, позволяющие исключить или минимизировать травму мозга. Характерная черта многих (но не всех) внемозговых опухолей - наличие арахнои-дальной капсулы, расположенной между опухолью и мозгом. Наличие капсулы, особенно двухслойной (когда один из листков арахноидальной оболочки покрывает опухоль, а другой - мозг), значительно облегчает радикальное удаление новообразования. Однако при инфильтративных опухолях, включающих в свою структуру сосудистые и нервные образования, операцию ограничивают частичным удалением.

При опухолях области турецкого седла чаще всего применяют трансназальный транссфеноидальный доступ, при котором со стороны полости носа последовательно вскрывают нижнюю, затем верхнюю стенку основной пазухи, служащую дном турецкого седла. Опухоль обычно удаляют с использованием эндоскопа с различными насадками, позволяющими осмотреть полость турецкого седла под различным углом и манипулировать в ней различными инструментами (рис. 17.11).

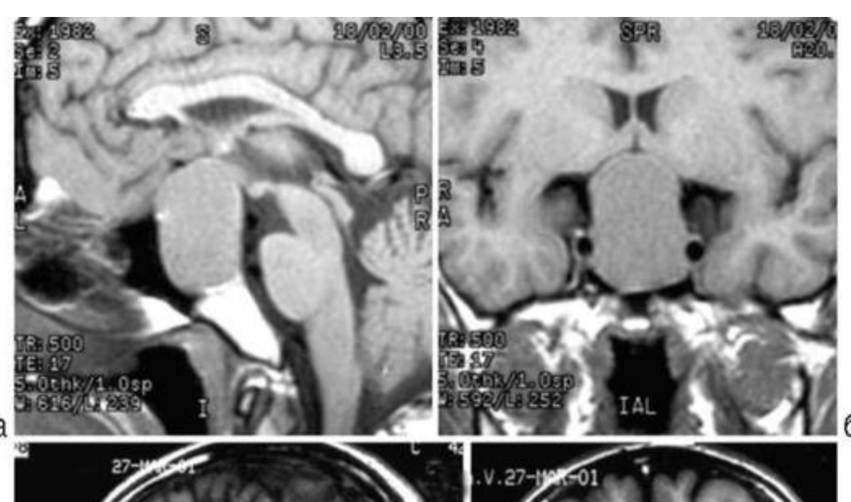
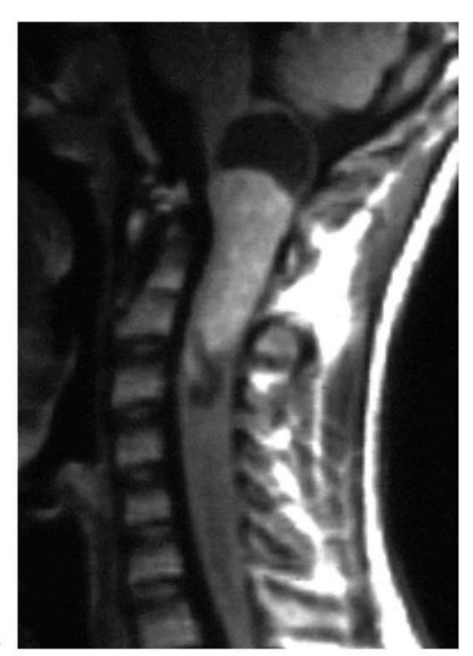


Рис. 17.11. Пример радикального трансназального удаления эндосупраселлярной аденомы гипофиза, магнитно-резонансная томография: а, б - до операции, сагиттальная и фронтальная проекции; в, г - после операции, сагиттальная и фронтальная проекции

В редких случаях опухолей, поражающих скат (хордомы, хондросаркомы и др.), можно использовать трансоральный доступ.

Для доступа к опухолям спинного мозга применяют либо резекционные доступы (ламинэктомия - удаление остистого отростка и задних отделов дужки позвонка, гемиламинэктомия - удаление одной половины дужки со стороны опухоли), либо костнопластические - различные варианты ламинотомии с последующим восстановлением костных структур позвоночника. Опухоли спинного мозга, даже расположенные в его центральных отделах, иногда можно удалить радикально (рис. 17.12). При диффузных инфильтративных спинальных новообразованиях проводят частичное удаление опухоли и декомпрессию пораженного отдела спинного мозга (в том числе с использованием методики декомпрессивной лами-нотомии, когда задние дужки позвонков с остистыми отростками выдвигают и фиксируют на 0,5-1 см кзади, создавая дополнительное пространство для спинного мозга).



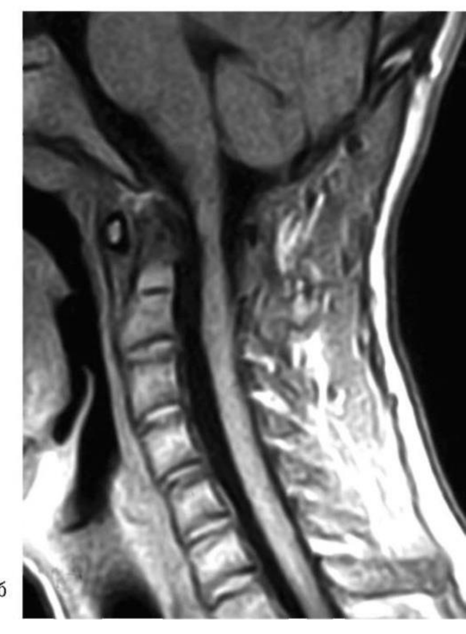


Рис. 17.12. Пример радикального удаления интрамедуллярной опухоли, большая интрамедуллярная опухоль с кистой крани-оспинальной локализации, магнитно-резонансная томография, Т2-взвешенные изображения с контрастным усилением: а - до; б - после операции

После разреза кожи гемостаз обычно осуществляют с помощью специальных клипсов. Кость перед трепанацией скелетируют, костный лоскут выпиливают полностью, без сохранения питающей ножки. Этот этап операции выполняют с помощью пневматического (или электрического) трепана, иногда используют и традиционную технологию - соединение фрезе-вых отверстий с помощью проволочных пил Джигли.

При костно-пластической ламинотомии дужки вместе с остистыми отростками позвонков выпиливают, сохраняя соединяющие их связки.

Удаление опухоли выполняют под операционным микроскопом с использованием набора микрохирургических инструментов. Отличительная черта большинства инструментов - небольшой размер рабочей части и байонетная ручка, не затрудняющая обзор в узкой и глубокой ране. Значительно облегчает и ускоряет операцию применение УЗ-аспиратора. В случае значительной кровоточивости ткани опухоли может потребоваться применение технологий, сберегающих кровь, в том числе аппаратной реинфузии эритроцитов.
После удаления опухоли и осуществления гемостаза рану закрывают с обязательным герметичным зашиванием ТМО и укладыванием на место костного лоскута. Если ТМО была поражена опухолью, например менингиомой, ее иссекают и герметично замещают дефект либо собственными тканями больного (свободным лоскутом надкостницы, фасции височной мышцы, широкой фасции бедра и др.), либо синтетическим протезом (тефлоновым или биополимерным, обеспечивающим рост фибробластов). Пораженную кость либо удаляют с одномоментным закрытием костного дефекта искусственным трансплантатом (полиметилметакрилатом, титаном и т.д.), либо костный лоскут девитализируют (термически или ради-ационно), удаляют избыточные разрастания кости (гиперостоз) и укладывают на место. В редких случаях сохраняющегося после удаления опухоли отека мозга костный лоскут удаляют и при небольших его размерах дополнительно проводят обширную деком-прессивную трепанацию, рассекают ТМО, герметично закрывают получившийся дефект оболочки лоскутом надкостницы, широкой фасции бедра, синтетическим протезом или другим материалом. Мягкие ткани зашивают атравматически. Рану обычно не дренируют, но при повышенной кровоточивости тканей под кожей оставляют выведенный через контрапертуру активный дренаж.

Если была вынужденно проведена декомпрессив-ная трепанация, после улучшения состояния больного выполняют пластическое закрытие костного дефекта.

Стереотаксическая биопсия

В ситуациях, когда удаление опухоли не улучшает прогноз (например, при инфильтрации ствола мозга, подкорковых структур, при герминоме, лимфоме и некоторых других новообразованиях), или при локализации новообразования в функционально значимых зонах мозга, когда удаление опухоли неизбежно влечет

инвалидизацию больного, для верификации гистологического диагноза и определения тактики комплексного лечения проводят биопсию ткани опухоли с использованием специальной стереотаксической технологии.
Суть метода - введение тонкой биопсийной канюли с наружным диаметром 2-3 мм в заданную точку внутричерепного пространства по оптимальной, самой безопасной траектории. При так называемой рамной технологии на голове больного жестко фиксируют специальную конструкцию - раму стерео-таксического аппарата. После этого выполняют КТ или МРТ и рассчитывают траекторию инструмента в привязке к элементам рамы. Современная безрамная технология позволяет проводить стереотаксическую биопсию с использованием нейронавигации: траекторию введения биопсийной канюли в мозг определяют по реперным точкам на голове больного. Биопсийная канюля (канюля Нашольда) имеет тупой конец и узкое боковое окно с острыми краями. При создании разрежения в окно втягивается ткань опухоли, при повороте канюли ткань отсекается и извлекается. Риск осложнений не превышает 1%. Аспирационная биопсия острой иглой чревата большим риском осложнений и менее информативна, в нейрохирургии ее не используют.

17.1.9.5. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ

После операции, помимо коррекции возможных нарушений гомеостаза и антибиотикопрофилактики, обычно продолжают назначение глюкокортикоидов (в течение 5-6 сут). Больным с дополнительными факторами риска тромбоэмболических осложнений проводят пневматическую компрессию или электростимуляцию мышц ног, с 3-х суток после операции назначают препарат низкомолекулярного гепарина. Если операция сопровождалась существенной кро-вопотерей, назначают препараты железа (до нормализации содержания гемоглобина и железа сыворотки крови). Обезболивание обычно обеспечивают нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и парацетамолом, при травматичных операциях хорошие результаты дает использование трансдермальных форм фентанила. У больных с эпилептическими приступами продолжают противосудорожную терапию.
Активизацию больного после операции нужно проводить как можно раньше. При отсутствии грубых парезов и других противопоказаний на 1-е сутки после операции больным разрешают вставать с постели, ходить в туалет и по отделению. Снимают швы и выписывают больных из стационара обычно на 7-е сутки после операции.

Послеоперационные исследования

Для исключения хирургических осложнений в 1-е сутки после любой операции по поводу ОМ проводят КТ без контрастирования. Для оценки радикальности удаления опухоли - МРТ или КТ с контрастированием на 1-3-и сутки после операции или через 2,5-3 мес (после восстановления ГЭБ).

Биопсия

Материал следует брать из разных участков опухоли. Современная гистологическая классификация ВОЗ требует в ряде случаев проведения иммуно-гистохимических и генетических исследований (см. выше). При отсутствии такой возможности препараты окрашивают гематоксилином и эозином и проводят световую микроскопию. Если мнение трех сертифицированных патоморфологов о гистологической природе и степени злокачественности опухоли совпадает и результаты сложных молекулярно-биологических исследований не влияют на тактику лечения при установленном гистологическом диагнозе, от продолжения диагностики можно отказаться. В противном случае препараты следует направить на консультацию в лабораторию, где такие исследования осуществляют.

17.1.9.6. РАДИОХИРУРГИЯ И РАДИОТЕРАПИЯ

Различные методы лучевой терапии играют все большую роль в лечении нейрохирургической патологии, становясь сегодня стандартом лечения различных заболеваний. Эти методы дополняют, а в части случаев заменяют нейрохирургические вмешательства. Международная группа по изучению применения радиационной терапии в онкологии (RTOG) определила радиохирургический метод как прецизионное облучение небольших мишеней, локализуемых с помощью изображений высокого разрешения.

Облучение, как правило, проводят однократно, при жесткой фиксации в стереотаксической раме или фиксирующем устройстве другого типа в сочетании с системой навигации по изображениям. В качестве источников излучения используют линейные электронные или протонные ускорители и источники γ-излучения 60Co (рис. 17.13, см. цв. вклейку). Для обеспечения качественной медицинской помощи привлекают многодисциплинарную команду, состоящую из нейрохирурга, радиационного онколога и медицинского физика.

Биологические особенности стереотаксического облучения

Биологическая эффективность однократного облучения обусловлена высоким градиентом биологически эквивалентной дозы излучения на границе патологического очага (гораздо более высоким, чем градиент физической дозы), а также относительно большей (по сравнению с фракционированным облучением) эффективностью воздействия на радиорезистентные опухолевые клетки, особенно находящиеся в условиях гипоксии. Однако по мере нарастания объема облучения в силу физической природы формирования дозо-вых распределений объем нормальных тканей, получающих дозу, превосходящую толерантный уровень, также возрастает, что ограничивает область применения радиохирургического лечения. Принято считать, что однократное облучение нельзя применять при объеме мишени более 20 см^3 или диаметре более 3,5 см.

В то же время однократное облучение не имеет важного достоинства фракционированной лучевой терапии, использующей различие во времени репарации нормальных и опухолевых клеток. Окончательный выбор метода лучевого лечения зависит от множества факторов в каждом конкретном случае. Важнейшее обстоятельство, вынуждающее применять фракционированное облучение, - близость к патологическому очагу критических структур. В табл. 17.2 приведены толерантные уровни дозы облучения некоторых структур при различных схемах фракционирования. Нервные ткани относят к разряду последовательно реагирующих. Это значит, что в них слабо выражена зависимость толерантной дозы от объема облучения. Однако при малых объемах облучения такая зависимость существует. Например, для ствола головного мозга характерным объемом считают 1 см^3. В меньшем объеме критического органа доза может существенно превышать толерантный уровень.

Таблица 17.2. Толерантные уровни дозы ионизирующего излучения критических структур головного мозга в зависимости от режима фракционирования облучения. Уровни соответствуют вероятности осложнений 5% в течение нескольких лет после облучения

Режим фракционирования	головной мозг	ствол головного мозга	глаза (за исключением хрусталика)	гипофиз	зрительные нервы и хиазма
Классическое фракционирование (РОД 1,6-2,0 Гр)	54-60	54-60	40	45-50	54
Гипофракционирование (РОД 5,0 Гр)	5 Гр за фракцию	4-5 Гр за фракцию	4 Гр за фракцию	*	3,5-4 Гр за фракцию
Радиохирургия	* *	12	8	6-8	6-8

Примечания. РОД - разовая очаговая доза. * - нет данных; ** - не используется.

Технические средства

Радиохирургическое лечение предполагает наличие специальных средств точного определения мишени облучения и реализации плана облучения. МРТ необходима для определения патологического очага. Современные системы планирования лучевой терапии осуществляют автоматическое совмещение медицинских изображений различных модальностей, что позволяет отображать контуры областей интереса (определенных, например, по результатам МРТ или ПЭТ) поверх КТ-изображений, непосредственно используемых при дозиметрическом планировании. Стереотаксическую навигацию полей облучения можно осуществлять с помощью специальной рамы, аналогичной стереотаксической, либо безрамным методом, когда точное позиционирование полей облучения в процессе лечения осуществляют посредством автоматического совмещения использовавшихся для планирования данных с изображениями, получаемыми при лечении. Это могут быть ортогональные пары рентгеновских снимков, КТ-изображения на самом радиотерапевтическом аппарате или УЗ-изображения.

При формировании дозовых распределений сложной формы используют несколько техник облучения. Исторически первым способом было облучение круглыми полями при множестве направлений и изо-центров. Эту технологию применяют при использовании аппаратов типа «Гамма-нож» и ускорителей с круглыми коллиматорами. Существенный прогресс в конформности облучения достигнут с внедрением динамических многолепестковых коллиматоров. Применяют 3 стандартные техники облучения.

• При многопольном статическом облучении (рис. 17.14, см. цв. вклейку) конформности достигают за счет большого количества полей. Эта техника проста, надежна и дает оптимальный результат при выпуклой форме мишени и близости к ней критических структур.

• Подвижное облучение с одновременным изменением формы поля («динамические арки» - рис. 17.15, см. цв. вклейку) обеспечивает наибольшую конформность дозового распределения для выпуклых мишеней, но менее пригодно для обеспечения наивысшего градиента дозы в избранных направлениях.

• В случае сложных по форме мишеней с вогнутыми поверхностями и включенными внутрь критическими структурами применяют облучение пучками модулированной интенсивности (рис. 17.16, см. цв. вклейку). Широкое распространение в последние годы получили новые аппараты «Кибернож» и «Томотерапия». Помимо электронных ускорителей, используют протонные и углеродные медицинские ускорители.

При выборе разовой и суммарной очаговой дозы необходимо учитывать гистологические особенности новообразования, его расположение и объем. Повышенный риск развития острых и отсроченных лучевых реакций связан с наличием сопутствующих заболеваний соединительной ткани и других системных болезней (например, АГ, СД, РС и пр.). В большинстве случаев при облучении интракраниальной патологии необходима верификация диагноза как минимум с помощью стереотаксической биопсии. Лишь в некоторых типичных случаях, при совпадении клинических данных и рентгенологической картины, возможно проведение облучения без предварительной верификации диагноза, например при диффузно растущих глиомах ствола головного мозга, некоторых внемозговых опухолях основания черепа (в том числе менингиомах кавернозного синуса, невриномах слухового нерва), множественном метастатическом поражении головного мозга на фоне существующего рака, типичной картине первичной лимфомы ЦНС у больных с ВИЧ-инфекцией.

Стандартное фракционированное лечение первичных опухолей ЦНС проводят в режиме 1 раз в день, 5 раз в неделю с разовой дозой 1,8-2,0 Гр в день в течение 5-6 нед до суммарной очаговой дозы 50-60 Гр. Иногда применяют гипофракционирование по 5-7 Гр за фракцию до суммарной очаговой дозы 25-35 Гр или гиперфракционирование по 1,0-1,6 Гр 2-3 раза в день до суммарной очаговой дозы более 60 Гр. При некоторых злокачественных опухолях применяют облучение всей

головы (наиболее распространенные схемы - 10 раз по 3 Гр или 20 раз по 2 Гр), а при примитивных нейроэктодермальных опухолях - и всего спинного мозга с очаговой дозой 1,8-2-3,0 Гр в день до суммарной очаговой дозы соответственно 40-36-30 Гр.

При радиохирургическом лечении используют однократное подведение дозы выше 12 Гр. Необходимое условие проведения радиохирургического лечения - относительно небольшие размеры объемного образования, не превышающие 3,5 см в диаметре (до 20 мл в объеме), так как при облучении мишеней большего размера значительно возрастает риск развития ранних и отсроченных лучевых осложнений в виде лучевого некроза с выраженной реакцией окружающего мозгового вещества. Расположение патологического объемного образования в непосредственной близости от функционально значимых структур может также ограничивать возможность однократного применения высокой дозы ионизирующего излучения, что может обусловить выбор терапии в пользу фракционированного лечения, то есть лучевой терапии. Особенно чувствительны к ионизирующему излучению зрительные пути, разовая лучевая нагрузка на них, согласно международным рекомендациям, не должна превышать 8 Гр. Наличие быстро прогрессирующего неврологического дефицита, признаков внутричерепной гипертензии и симптомов выраженной дислокации срединных структур мозга - противопоказание к проведению радиохирургии.

Реакции и осложнения

Применение конформной стереотаксической радиотерапии и радиохирургии привело к значительному снижению риска возникновения различных реакций на облучение. Применение ионизирующего излучения тем не менее сопряжено с возникновением осложнений в 5-10% случаев. Осложнения подразделяют на острые, подострые (возникающие через 4-6 нед после окончания курса) и отсроченные (отдаленные, через 2-3 года после облучения). Острые реакции связаны, как правило, с возникновением или усилением пери-туморозного отека, они регрессируют на фоне назначения глюкокортикоидов. Неэффективность консервативного лечения может быть связана с продолженным ростом опухоли, поэтому по показаниям следует выполнять контрольные исследования, не дожидаясь окончания курса облучения. Иногда, особенно при облучении значительных объемов ткани, возникают общая слабость, изменения картины крови, тошнота и рвота. Последние особенно характерны при локализации патологического процесса в области задней черепной ямки. При значительных дозах могут возникать алопеция, радиационный дерматит, отит, воспаление слизистых оболочек. Через 4-6 нед после облучения возможно ухудшение состояния, нарастание неврологической симптоматики, связанное с преходящей демиелинизацией вследствие поражения олигодендроцитов. Подобные нарушения купируются глюкокортикоидами, однако их необходимо дифференцировать с развитием рецидива основного заболевания.

У части пациентов, особенно у детей и при больших объемах облучения головного мозга, отсроченная реакция на облучение может проявляться в виде снижения памяти, ухудшения интеллектуальных способностей, а после облучения всей головы - в виде деменции. Выраженность таких эффектов лучевого лечения снижается с возрастом, детей в возрасте до 3 лет включительно не облучают. Иногда после облучения, чаще проведенного на фоне химиотерапии, развивается радиационный некроз мозга, клинически и по рентгенологическим характеристикам симулирующий рецидив основного заболевания. Дифференцировать продолженный рост опухоли от постлучевого некроза возможно, используя методики ПЭТ, МР-спектроскопии, КТ-перфузии и с помощью стереотаксической биопсии. Лечение лучевого некроза заключается в проведении глюкокортикоидной терапии. При ее неэффективности, нарастании симптоматики и объема патологических изменений показано удаление очага некроза хирургическим путем.

Этапы лучевой терапии

Лучевое лечение в настоящее время делят на несколько этапов.

• Фиксация (рис. 17.17, см. цв. вклейку) на голове пациента стереотаксической рамы (при проведении радиохирургического лечения) или изготовление индивидуальной маски из специальных термопластических материалов (при проведении фракционированного лечения). Стереотаксическую раму жестко фиксируют на голове больного, как правило, под местной анестезией, что позволяет исключить малейшую возможность изменения положения головы в процессе лечения и задает систему координат, в которой определяют положение патологического очага в пространстве. При лечении детей или больных с неадекватным поведением местную анестезию дополняют внутривенной седацией.

• МРТ или КТ проводят после закрепления стерео-таксической рамы на голове больного с использованием специальных локалайзеров, прикрепляемых к раме. При радиотерапевтическом лечении МРТ проводят заранее. Локалайзеры содержат метки, которые считывает система планирования, что обеспечивает привязку томографических координат к координатам рамы, а через раму и систему позиционирования - к изоцентру аппарата. Сканирование проводят в режимах, позволяющих получать тонкие, до 1 мм, срезы высокого качества.

• Облучение планируют совместно с медицинскими физиками на рабочих станциях. Специализированные системы планирования имеют возможность накладывать контуры структур, полученных по данным МРТ, КТ и/или ангиографии, одна на другую и на их основании строить трехмерные изображения мишени, моделировать дозовые распределения при различной технике облучения, позволяют отображать любые изодозовые кривые поверх томографических снимков как в дву-, так и в трехмерном виде. Гистограммы «доза-объем» как для мишени, так и для критических структур

(ствол головного мозга, зрительные пути, включая хиазму и зрительные нервы, гипофиз и т.п.), заданных и оконтуренных врачом, используют для количественной оценки качества планов облучения и их оптимизации.

• После укладывания больного и контроля положения стереотаксически определенной мишени проводят непосредственно само облучение, занимающее от 15 мин до нескольких часов.

• В случае радиохирургии по окончании облучения фиксирующую раму снимают, раны обрабатывают, больного, как правило, отправляют домой.

17.1.9.7. ХИМИОТЕРАПИЯ

Химиотерапия - обязательный компонент комплексного лечения больных со злокачественными опухолями ЦНС. Может применяться и при некоторых доброкачественных опухолях ЦНС. При глиаль-ных опухолях используются следующие противоопухолевые препараты:

• темозоломид;

• нитрозопроизводные (ломустин, нимустин, кар-мустин, фотемустин);

• винкристин;

• прокарбазин;

• комбинация PCV (ломустин, прокарбазин, вин-кристин);

• производные платины (цисплатин, карбопла-тин);

• этопозид;

• бевацизумаб (в монотерапии, или в комбинации с иринотеканом).

Режимы лечения на основе нитрозопроизводных (PCV или нитрозопроизводные в монотерапии - фотемустин и пр.) рекомендованы для использования у больных с анапластической астроцитомой, ана-пластической олигодендроглиомой, анапластической олигоастроцитомой в качестве химиотерапии после удаления опухоли и лучевой терапии. Эти же режимы могут быть использованы в качестве первой линии лечения или основного послеоперационного метода лечения у больных с анапластической олигодендро-глиомой и анапластичсекой олигоастроцитомой, а также у больных с олигодендроглиомой (нерезкта-бельной радикально), при подтверждении 1p/19q делеций.

При рецидиве анапластических глиом (исходно grade III) рекомендовано использование темозоломи-да в монотерапии или в комбинации с повторным курсом лучевой терапии. Также возможно использование бевацизумаба (в монотерапии или в комбинации с иринотеканом).

Больным с глиобластомой рекомендовано в качестве первой линии лечения после удаления или биопсии (то есть после гистологической верификации опухоли) проведение комбинированного химиолучевого лечения с использованием темозоломида (ежедневный прием темозоломида в течение лучевой терапии с последующими поддерживающими курсами химиотерапии темозоломидом).

При рецидиве глиобластомы после использования химиолучевой терапии в первой линии лечения рекомендованы режимы на основе беввацизумаба - в комбинации с иринотеканом или в качестве монотерапии, а также комбинации на основе нитрозопро-изводных и производных платины.

При первичных нейроэктодермальных опухолях (ПНЭО - медуллобластома и супратенториальная ПНЭО), первичных герминогенных опухолях ЦНС, паренхиматозных опухолях шишковидной железы (пинеобластома и пинеоцитома с промежуточной дифференцировкой), хориоидкарциономе используются комбинации с использованием следующих препаратов:

• производные платины (цисплатин, карбопла-тин);

• этопозид;

• циклофосфамид;

• ифосфамид.

У больных с первичной лимфомой ЦНС в первой линии лечения рекомендованы режимы на основе высоких доз метотрексата с применением следующих препаратов:

• метотрексат (высокие дозы);

• производные платины (цисплатин, карбоплатин);

• циклофосфамид;

• ритуксимаб.

Следует иметь в виду, что наиболее клинически значимым побочным эффектом химиотерапии является гематотоксичность со снижением числа лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, гемоглобина. При планировании и проведении химиотерапии следует учитывать потенциальную гематотоксичность и иные побочные эффекты различных режимов химиотерапии. Использование химиотерапии должно осуществляться под наблюдением специалиста - врача-химиотерапевта с обязательным регулярным исследованием показателей крови.
При пролактиномах назначают агонисты дофамина (каберголин и др.). Дозу подбирают индивидуально, она должна обеспечивать нормализацию содержания пролактина, при этом обычно достигают стабилизации или уменьшения размеров опухоли.

Каберголин назначают внутрь с 0,25 мг 2 раза в нед, через 4 нед лечения контролируют содержание про-лактина и при необходимости увеличивают дозу до 0,5 мг 2 раза в неделю и через 4 нед вновь контролируют концентрацию пролактина. Обычно эффективной дозой каберголина бывает 0,5-1 мг 2 раза в нед, при необходимости дозу постепенно можно увеличить до 1,5 мг 2 раза в неделю.

При соматотропиномах можно использовать аналог соматостатина - октреотид (существуют различные формы для парентерального введения: от назначаемых в виде 3 инъекций в сутки до пролонгированных, вводимых от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц). На фоне лечения препаратом содержание соматотропного гормона снижается более чем у 90% больных, причем у $^{2}/_{3}$ - до нормальных значений.

У 30% пациентов отмечают уменьшение размеров соматотропиномы. Однако высокая стоимость препарата пока ограничивает его применение.

При адренокортикотропиномах медикаментозное лечение в целях снижения содержания кортизола назначают на время подготовки к операции, на период развития биохимической ремиссии после радиохирургии (при неэффективности других способов лечения) и в качестве самостоятельного метода. При медикаментозном лечении следует иметь в виду риск развития острой надпочечниковой недостаточности, поэтому необходимо медленное увеличение дозы препарата под биохимическим контролем функций надпочечников.

Препарат выбора - кетоконазол. Блокирует синтез стероидов в надпочечниках. Назначают с 200 мг внутрь 1 раз в сутки, дозу можно увеличивать в зависимости от концентрации кортизола и 17-гидро-ксикортикостероидов в моче. Обычно эффективной дозой (разделенной на несколько приемов) бывает 400-1200 мг кетоконазола в сутки. Назначение свыше 1600 мг в сутки нецелесообразно. Эффективность (нормализация концентрации кортизола и 17-гидрок-сикортикостероидов в моче) - свыше 75%, со временем может уменьшаться.

17.1.10. Ведение больных после выписки

Больной подлежит наблюдению невролога и офтальмолога в поликлинике по месту жительства и в нейрохирургическом учреждении, где проводили операцию. Тактика диспансеризации зависит от гистологической природы и радикальности удаления опухоли. При опухолях высокой степени злокачественности осуществляют МРТили КТ-контроль каждые 3 мес (иногда чаще). При выявлении продолженного роста опухоли меняют схему химиотерапии и рассматривают вопрос о возможности повторного хирургического вмешательства. Лучевую терапию можно повторять не ранее 1 года после завершения первого курса.

При опухолях низкой степени злокачественности МРТили КТ-контроль проводят обычно через 3, 6, 12 мес после операции, затем 1-2 раза в год до 5 лет, затем 1 раз в

2 года. В случае появления или усугубления тех или иных неврологических симптомов проводят внеплановое обследование, включая МРТ с контрастным усилением.

Дексаметазон отменяют постепенно, обычно через 5-10 дней после операции или через 2 нед после завершения курса лучевой терапии. При быстро прогрессирующих злокачественных опухолях дексамета-зон назначают пожизненно в дозе, обычно постепенно увеличивающейся, в зависимости от клинического эффекта. Эффективной суточной дозой дексаметазона чаще бывает 12, 16, 24 мг, при ухудшении состояния больного возможно увеличение дозы.

Противосудорожную терапию продолжают в зависимости от длительности существовавшего эпилептического синдрома. Если эта длительность не превышает 1 года, противосудорожное лечение продолжают в течение 1 года или более после последнего приступа, если превышает 1 год, то противосудорожную терапию продолжают в течение 3 лет и более после последнего приступа. Постепенную отмену препарата производят только после консультации нейрохирурга, МРТ- и ЭЭГ-контроля. По показаниям можно назначать седативные средства, антидепрессанты, препараты железа и т.д. Ноотропные, нейрометаболические, сосудистые препараты, биостимуляторы и церебролизин нейрохирургическим больным не назначают.

17.1.11. Трудоспособность больных после операции

Факт нейроонкологического заболевания и выполненной по поводу него операции не считают самостоятельным основанием для установления группы нетрудоспособности, решение принимают в зависимости от выраженности неврологических дефектов. В большинстве случаев у нейроонкологических больных формируется ограничение трудоспособности той или иной степени.

При доброкачественных опухолях больные обычно возвращаются к работе по профессии через 1,5-2 мес после операции. При злокачественных опухолях той же локализации восстановление трудоспособности обычно происходит через 2-3 мес после операции, после завершения курса лучевой терапии.

17.1.12. Прогноз

Прогноз при первичных опухолях головного и спинного мозга зависит от локализации и распространенности опухоли, своевременной диагностики, адекватности лечебных мероприятий и других факторов, но в первую очередь - от гистологической природы новообразования. Ниже приведен прогноз для наиболее распространенных видов опухолей. Следует учитывать, что приведены среднестатистические показатели, и даже среди больных со злокачественными глиомами существует группа (сотни наблюдений) лиц, живущих в течение 15 лет и более с момента операции.

Астроцитома анапластическая. Медиана продолжительности жизни при условии комплексного лечения - около 3 лет для лиц моложе 40 лет, 2 года - для лиц от 40 до

60 лет, менее 1 года - для лиц старшего возраста. Средняя продолжительность жизни после операции составляет около 2,5 лет.
Дальнейшая малигнизация опухоли (до глиобла-стомы) происходит в 45% случаев.

Астроцитома диффузная. Медиана продолжительности жизни больных около 8 лет. При макроскопически полном удалении вероятность рецидива в течение 10 лет не превышает 20%. При невозможности полного удаления в 70% случаев со временем происходит малигнизация опухоли (обычно возникает анапластическая астроцитома).

Астроцитома пилоцитарная. Полное удаление дает практически 100% гарантию отсутствия рецидива, при этом нет необходимости в адъювантной терапии. В целом 5-летняя выживаемость достигает 95-100%, 10-летняя - 85%, 20-летняя - 70%.

Астроцитома субэпендимарная гигантокле-точная может быть ассоциирована с туберозным склерозом. После радикального удаления обычно не рецидивирует и на продолжительность жизни больного существенно не влияет.

Ганглиоглиома - бифракционная опухоль, состоящая из элементов ганглиоцитомы и пилоидной астроцитомы. Даже при неполном удалении лучевое лечение и химиотерапию не применяют, проводят динамическое наблюдение. Малигнизация происходит очень редко. Прогноз благоприятный, существенного влияния на продолжительность жизни опухоль не оказывает.

Ганглиоцитома, по всей видимости, не опухоль, а своеобразный порок развития, нейрональная гетеро-топия. Динамическое рентгенологическое наблюдение за неоперированными больными на протяжении нескольких лет зачастую не выявляет признаков роста новообразования.

Герминома. Удаление опухоли не улучшает прогноз. Лечение после верификации гистологического диагноза - лучевая, химиотерапия или их сочетание. Ремиссии достигают практически в 100% случаев, излечения - в большинстве.

Глиобластома. Медиана продолжительности жизни для больных моложе 40 лет составляет около 16 мес, для остальных - менее 1 года. Двухлетняя выживаемость составляет менее 10%, а 5-летняя - около 2%. Прогноз для больных старше 65 лет очень плохой.
Глиоматоз мозга характеризуется диффузной инфильтрацией мозга опухолевыми клетками гли-ального происхождения. Прогноз плохой, более половины больных погибают в течение 1 года. Специфического лечения не существует, после верификации диагноза, как правило, проводят дистанционную телегамматерапию, несколько увеличивающую среднюю продолжительность жизни.

Лимфома. Медиана продолжительности жизни больного без лечения составляет около 7 нед. Диагноз верифицируют посредством стереотаксической биопсии.

Удаление опухоли не улучшает прогноз. Лучевая терапия приводит к временному уменьшению размера опухоли и клиническому улучшению практически в 100% случаев, но медиана продолжительности жизни составляет около 1 года. Полихимиотерапия обеспечивает медиану выживаемости свыше 3 лет.

Медуллобластома. После удаления опухоли с последующей лучевой и химиотерапией 10-летняя выживаемость составляет около 60%.

Менингиома. Пятилетняя выживаемость оперируемых в настоящее время больных составляет около 92%. Вероятность рецидива доброкачественной менингиомы в течение 15 лет после операции колеблется от 4% после полного до 80% после неполного удаления опухоли, в среднем составляет около 20%. Послеоперационная летальность (от 0 до 5%) зависит от локализации менингиомы.

При случайно выявленной (не проявляющейся клинически) менингиоме обычной тактикой является динамическое наблюдение - МРТ с контрастированием через 3 мес, затем, при отсутствии динамики, - 1 раз в 6 мес. Обычно эти опухоли не прогрессируют. Показаниями к решению вопроса о лечении (хирургическом или лучевом) являются: 1) увеличение размеров опухоли более чем на 1 мм во всех направлениях за 6 мес, 2) появление перитумороз-ного отека мозга, 3) появление клинических симптомов. Особыми показаниями могут быть большие размеры опухоли (более 3 см) и ее близость к структурам, вовлечение которых в случае опухолевого роста затруднит лечение.

Олигоастроцитома. Медиана продолжительности жизни больных около 7 лет.

Олигоастроцитома анапластическая. Медиана продолжительности жизни больных около 5 лет. Прогноз более благоприятен у лиц молодого возраста и при полном удалении опухоли.

Олигодендроглиома. Медиана продолжительности жизни больных около 6 лет.

Олигодендроглиома анапластическая. Медиана продолжительности жизни больных около 2,5 лет.

Ольфакторная нейробластома (эстезионейро-бластома). После радикального удаления опухоли, лучевой и химиотерапии 5-летняя выживаемость составляет около 50%.

Плеоморфная ксантоастроцитома. 5-летняя выживаемость при тотальном удалении составляет 80%, 10-летняя - 70%.

Субэпендимома прогностически благоприятна. Опухоли боковых желудочков в большинстве случаев можно удалить тотально. Полное удаление опухолей, исходящих из дна IV желудочка, часто бывает невозможным, однако темп роста этих опухолей

крайне низок, в связи с чем безрецидивный период может быть достаточно продолжительным.

Хориоидпапиллома. В большинстве случаев доброкачественная, медленно растущая опухоль. При радикальном удалении или радиохирургическом лечении прогноз вполне благоприятный. Около 80% хориоидпапиллом встречаются в первые 5 лет жизни.

Хориоидкарцинома - злокачественная опухоль сосудистых сплетений, локализующаяся преимущественно в боковых желудочках и инфильтрирующая прилежащие структуры мозга. Прогностически неблагоприятна. Сроки жизни больных с хориоидкарцино-мами в среднем не превышают 1,5 лет.

Шваннома (невринома, неврилеммома). Вероятность рецидива после полного удаления составляет от 1 до 5% в зависимости от исходного размера опухоли.

Эпендимома и анапластическая эпендимома.

Прогноз зависит в первую очередь от радикальности операции, даже гистологическая злокачественность опухоли имеет меньшее значение. 5-летняя выживаемость больных с эпендимомами превышает 50% для детей старше 3 лет, 70% - для взрослых. Риск рецидива опухоли существенно снижается после 2 лет, прошедших с момента операции.

17.2. ВТОРИЧНЫЕ (МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ) ОПУХОЛИ

17.2.1. Эпидемиология

В нейроонкологической клинике число больных с метастатическим поражением головного и спинного мозга составляет менее 20%. Реальная заболеваемость метастазами в ЦНС существенно (в 6-7 раз) выше, однако онкологических больных в 4-й стадии заболевания даже при наличии соответствующей симптоматики к нейрохирургам обычно не направляют. Тем не менее даже в этих случаях внутричерепные метастазы могут являться наиболее существенной причиной тяжести состояния и в конечном счете смерти больного, а адекватное нейрохирургическое лечение позволяет улучшить качество и увеличить продолжительность жизни. В развивающихся странах заболеваемость ниже, поскольку не получающие адекватного лечения по поводу первичного очага больные реже доживают до метастазов в ЦНС.

17.2.2. Профилактика

Профилактика вторичных опухолей ЦНС состоит в своевременном выявлении и адекватном лечении по поводу первичной опухоли. При мелкоклеточном раке легкого часто проводят профилактическое облучение головы (что уменьшает количество метастазов в ЦНС, но не влияет на показатель выживаемости).

17.2.3. Скрининг

Специальный скрининг вторичных опухолей ЦНС обычно не проводят, если алгоритм диагностики первичного онкологического процесса не включает γ-сцинтиграфию или ПЭТ. При диспансеризации онкологических больных основанием для направления на МРТ/КТ с контрастным усилением и консультацию нейрохирурга бывает выявление неврологической симптоматики и застойных явлений на глазном дне.

17.2.4. Классификация

Большинство метастатических опухолей ЦНС бывают внутримозговыми, их классифицируют по пораженным долям мозга. В более редких случаях метастатического поражения костей черепа, позвоночника и оболочек мозга классификацию осуществляют по пораженной анатомической области (кости, позвонку, желудочкам мозга, мозговым оболочкам, цистернам и т.д.).

17.2.5. Этиология и патогенез

У взрослых чаще всего (примерно в 40% случаев) встречаются метастазы рака легкого (чаще мелкоклеточного), затем рака молочной железы (10%), почеч-ноклеточного рака (7%), рака ЖКТ (6%) и меланомы (от 3 до 15% в разных странах, в Европе - около 5%). Доля метастазов в ЦНС всех остальных опухолей не превышает 15%. Среди источников метастазов в позвоночник, помимо вышеуказанных, относительно часто встречаются опухоли простаты (9%), щитовидной железы (6%) и системная лимфома

(6%). У детей чаще всего наблюдаются метастазы нейробластомы, рабдомиосаркомы и опухоли Вильмса (нефробласто-мы). В 10-15% случаев источник метастазирования в ЦНС выявить не удается.

Путь метастазирования - преимущественно гематогенный. Из узла в пределах ЦНС могут возникать вторичные метастазы по ликворным, перива-скулярным пространствам и мозговым оболочкам. Патогенез симптомов тот же, что и при первичных опухолях ЦНС.

17.2.6. Клиническая картина

Клиническая картина, как и при первичных опухолях ЦНС, складывается из местных (локальных) симптомов, симптомов «на отдалении» и общемозговых. Конкретное сочетание симптомов обусловлено в первую очередь локализацией, размерами опухоли и выраженностью перитуморозного отека.

Интракраниальные метастазы могут локализоваться в различных анатомических образованиях мозга: в паренхиме, твердой или мягкой мозговой оболочке, субарахноидальном пространстве и желудочках мозга. Карциномы и саркомы чаще метастазируют в паренхиму мозга, метастазы при лейкозах преимущественно поражают мягкие мозговые оболочки, карциномы молочной железы имеют тенденцию к метаста-зированию в ТМО с распространением в ткань мозга. Карциномы простаты чаще всего метастазируют в кости черепа и позвоночник, но могут давать метастазы как в головной, так и в спинной мозг. Метастаз рака простаты в кости черепа может симулировать менингиому с гиперостозом.
Большинство метастазов поражает белое вещество больших полушарий. Метастазы в ствол мозга и спинной мозг редки.

Спинальные экстрадуральные метастазы описаны в разделе 17.3.2.

17.2.7. Диагностика

Как и при первичных опухолях ЦНС, основанием для проведения диагностики становится появление тех или иных неврологических симптомов.

Первый этап - неврологическое исследование, обязательно включающее оценку распространенности онкологического процесса и общей тяжести состояния больного по шкале Карновского. Основным диагностическим методом служит МРТ с контрастированием. Для оценки костных изменений обычно проводят спондилографию и КТ. Для принятия решения об оптимальной тактике лечения необходима верификация степени распространения онкологического процесса, включающая радиоизотопное сканирование костей скелета, рентгеновское (включая КТ) и/или УЗ-исследование щитовидной железы, органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

17.2.8. Дифференциальная диагностика

Вторичные опухоли головного мозга необходимо дифференцировать с первичными, а также с абсцессами, гематомами, паразитами, лейкоэнцефалопатией, РС и другими процессами.

С учетом того, что на момент появления неврологической симптоматики у 85% больных есть онкологический анамнез, диагностика, как правило, не вызывает сомнений. В сложных случаях проводят стереотаксическую или открытую биопсию.

17.2.9. Лечение

Лечение больных с метастатическим поражением ЦНС должно быть комплексным.

Выявление множественного метастатического поражения внутренних органов не считают однозначным противопоказанием для хирургического или другого лечения опухоли ЦНС. Хирургическое вмешательство бывает эффективным методом при многих видах метастазов и методом выбора лечения радиорезистентных опухолей. Современные технические возможности позволяют проводить раннюю диагностику и лечение мелких метастазов.

Для принятия решения о показаниях к операции необходимо оценить общее состояние больного (чем ниже индекс Карновского, тем больше риск и меньше эффективность операции), техническую возможность удаления метастаза (или метастазов) без дополнительной инвалидизации больного, а также возможность и перспективы комплексного лечения при наличии метастатического поражения других органов и систем.

Удаление метастатических опухолей выполняют обычно по тем же принципам, что и остальных опухолей ЦНС. Увеличить абластичность операции можно за счет облучения ложа опухоли расфокусированным лучом лазера мощностью 40-80 Вт. Ведут экспериментальные работы по интраоперационной лучевой и фотодинамической терапии. Эффективность всех указанных методик не доказана.

17.2.9.1. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

При метастатических опухолях в большинстве случаев необходимо облучение зоны удаленной опухоли, часто в сочетании с облучением всего головного мозга.

В последнее время при наличии глубинно расположенных и/или множественных метастазов небольших размеров применяют радиохирургическое лечение либо в сочетании с облучением всего мозга, либо без такового.

17.2.9.2. ХИМИОТЕРАПИЯ

Выбор схемы химиотерапии зависит от характера первичного источника метастазирования. Необходим учет проникновения препаратов через ГЭБ.

17.2.9.3. СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Симптоматическое лечение при метастазах в мозг проводят по тем же принципам, что и лечение первичных опухолей: применяют противоотечную терапию глюкокортикоидами, возможно назначение осмотических диуретиков. При эпилептических приступах, возникающих у 20% больных, назначают антикон-вульсанты.

17.2.9.4. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ

При выявлении солитарного метастаза в головной или спинной мозг показано его удаление с последующим лучевым лечением и (по показаниям) химиотерапией. Наличие метастазов в другие органы не считают абсолютным противопоказанием к операции, в принятии решения учитывают тяжесть состояния больного и возможность дальнейшего комплексного лечения. Альтернативой прямой операции служит радиохирургия.

При выявлении 2 или 3 метастазов, расположенных в поверхностных отделах полушарий мозга, также возможно хирургическое вмешательство (одномоментное или многоэтапное).

При множественных метастазах или метастазах, расположенных в области жизненно важных структур, оптимальным методом лечения служит радиохирургия, часто в комбинации с облучением всего мозга.

17.2.10. Дальнейшее ведение

Больной находится под наблюдением онколога, невролога и офтальмолога в лечебном учреждении (онкологическом диспансере или поликлинике) по месту жительства и в нейрохирургическом учреждении, где проводили операцию. При соли-тарном удаленном метастазе дексаметазон отменяют постепенно, обычно через 5-10 дней после операции или через 2 нед после завершения курса лучевой терапии. При множественном инкурабель-ном метастатическом поражении ЦНС дексаметазон назначают пожизненно. Противосудорожную терапию продолжают в зависимости от длительности существовавшего эпилептического синдрома. Если эта длительность не превышает 1 года, противо-судорожное лечение продолжают в течение 1 года или более после последнего приступа, если превышает 1 год, то противосудорожную терапию продолжают в течение 3 лет или более после последнего приступа. Постепенную отмену препарата проводят только после консультации нейрохирурга, МРТ- и ЭЭГ-контроля. По показаниям можно назначать седативные средства, антидепрессанты, препараты железа и т.д.

Примерные сроки нетрудоспособности определить невозможно. При солитарном метастазе и удаленном первичном очаге больные обычно могут вернуться к работе по профессии через 2-3 мес после операции, после завершения курса лучевой терапии.

При множественных метастатических опухолях, приведших к инвалидизации еще до операции, прогноз в плане восстановления трудоспособности плохой.

17.2.11. Прогноз

Прогноз зависит от локализации, количества метастазов, адекватности лечебных мероприятий и других факторов, но в первую очередь - от гистологической природы первичного очага.

В целом медиана продолжительности жизни у больных с диагностированными метастазами в ЦНС без лечения составляет менее 3 мес, при лучевой терапии без операции - около 4 мес, по радиохирургии статистически достоверных данных нет, при условии комплексного (включая операцию) лечения превышает 2 года.

17.3. ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ СПИННОГО МОЗГА И ПОЗВОНОЧНИКА

Составляют около 10% всех опухолей ЦНС. Вначале обычно проявляются болевым синдромом, далее присоединяются нарушения чувствительности и движений, затем - нарушения деятельности сфинктеров (тазовых функций). У детей первыми могут развиваться двигательные нарушения и изменения оси позвоночника (кифоз, сколиоз).

17.3.1. Опухоли спинного мозга

Опухоли спинного мозга (интрадуральные) делят на интрамедуллярные и экстрамедуллярные, опухоли позвоночника являются экстрадуральными.

17.3.1.1. ИНТРАМЕДУЛЛЯРНЫЕ ОПУХОЛИ

Интрамедуллярные (внутримозговые) опухоли составляют около 5% спинальных опухолей. Представлены в 70% случаев доброкачественными астроцитомами и эпендимомами (см. рис. 17.6).

Злокачественные глиомы составляют 10% интра-медуллярных опухолей у детей и 20% - у взрослых. Реже встречаются интрамедуллярные гемангиобла-стомы (7%), гемангиомы, тератомы, метастазы (2%) и первичные лимфомы спинного мозга.
При доброкачественных опухолях характерно медленное, часто в течение нескольких лет, нарастание симптомов; при злокачественных симптоматика нарастает быстрее. Диагноз уточняют с помощью МРТ. В редких случаях возникают показания для спинальной ангиографии (в частности, при геман-гиобластомах, для дифференциального диагноза с артериовенозными мальформациями и возможной эмболизации сосудов опухоли).

Лечение хирургическое, целесообразно использование интраоперационного нейромониторинга. При наличии границ опухоль может быть радикально удалена (независимо от локализации и распространенности). При инфильтративных формах производится биопсия и максимально возможное уменьшение объема опухоли в

условиях нейрофизиологического контроля. После этого с целью декомпрессии производится свободная пластика ТМО местными тканями или синтетическим трансплантатом.

Прогноз определяется гистологическим диагнозом и радикальностью удаления опухоли. Степень неврологического улучшения обратно зависит от выраженности, длительности существования предоперационных нарушений и степени злокачественности, хотя способов индивидуального прогнозирования нет, встречаются случаи полного регресса грубых нарушений, даже тетраплегии.

Полностью удаленные эпендимомы и гемангиобла-стомы обычно не рецидивируют. Доброкачественные астроцитомы рецидивируют в течение 5 лет у 50% больных.

Лучевая терапия применяется при злокачественных опухолях. При доброкачественных радикально неоперабельных опухолях эффективность лучевой терапии не доказана, хотя при признаках прогресси-рования процесса лучевое лечение обычно назначают. Радиохирургические методы применяют при ограниченных (обычно до 3 см) опухолях. Схемы химиотерапии те же, что и при опухолях головного мозга.

17.3.1.2. ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНЫЕ ИНТРАДУРАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

Экстрамедуллярные интрадуральные опухоли составляют около 40% спинальных, представлены преимущественно невриномами (см. рис. 17.7) и менингиомами, иногда встречаются липомы, редко (4%) - метастазы.

Первым проявлением заболевания бывает болевой синдром - монорадикулярный при невриномах и локальные боли в спине при менингиомах. Основой диагностики является МРТ.

Лечение хирургическое, целью является радикальное удаление опухоли, что и удается осуществить в большинстве случаев. Псаммоматозные менингио-мы отличаются доброкачественным биологическим поведением и при прикреплении такой менингиомы к ТМО кпереди от спинного мозга резекция пораженной ТМО при условии тщательной ее коагуляции не является обязательной.

Особую проблему представляют опухоли в виде «песочных часов», чаще невриномы, которые по мере роста распространяются из интрадурального пространства через межпозвонковое отверстие паравер-тебрально (рис. 17.18). Если такие опухоли достигают больших размеров, их удаляют в два этапа: вначале интрадуральную часть, затем при боковом расширении обычного срединного доступа или из нового доступа (например, трансторакального) удаляют экс-траспинальный узел новообразования.

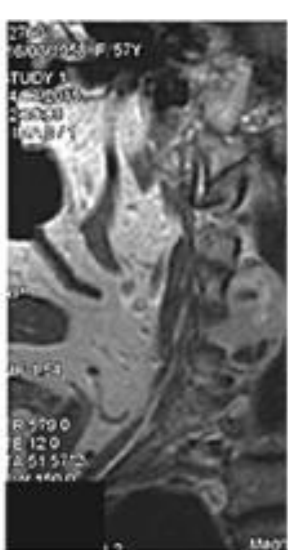


Рис. 17.18. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением, фронтальные, сагиттальные и аксиальные срезы. Экстрамедуллярная опухоль (нейрофиброма), растущая по типу «песочных часов» на уровне позвонков C_{IV}-C_{V} справа. Опухоль имеет паравертебральную часть, которая выходит через межпозвонковое отверстие на переднебоковую поверхность тела позвонка С справа

Прогноз благоприятный, радикально удаленные доброкачественные экстрамедуллярные интрадураль-ные опухоли обычно не рецидивируют. Вероятность восстановления нарушенных функций выше, чем при интрамедуллярных опухолях: в частности, даже при имевшейся перед операцией тетраили параплегии часто происходит полное или значительное восстановление движений, чувствительности и тазовых функций.

17.3.2. Опухоли позвоночника

Опухоли позвоночника (экстрадуральные)

составляют до 55% спинальных новообразований.

Представлены в основном метастазами в позвоночник (в порядке убывания) рака легкого, молочной железы, простаты, почки, ЖКТ, щитовидной железы, системной лимфомы, меланомы и др.). Реже встречаются экстрадуральные менингиомы, нейрофибромы, остеомы, гигантоклеточные опухоли (остеобласто-кластомы), аневризматические костные кисты, геман-гиомы и хордомы.

Метастазы в позвоночник (рис. 17.19) развиваются примерно у 10-30% онкологических больных. Могут локализоваться в любом отделе позвоночника, примерно в 70% случаев поражается самый протяженный грудной отдел.

Рис. 17.19. Магнитно-резонансная томография, Т1-,Т2-взвешенные изображения, сагиттальные, фронтальные и аксиальные срезы: 1 - патологический перелом тела позвонка L_{II}, 2 - корешки конского хвоста спинного мозга внутри позвоночного канала. Метастаз рака легкого в тело позвонка L_{II} с развитием патологического компрессионного перелома тела, компрессией дурального мешка и его содержимого

В клинической картине при метастазах и первично-злокачественных опухолях позвоночника доминирует болевой синдром, характерны ночные боли, часто наблюдается усиление болей при движении. Характерно прогредиентное нарастание выраженности болей с последующим (через недели и редко месяцы) присоединением слабости в ногах, нарушений чувствительности и тазовых функций. Изредка заболевание манифестирует резкой болью, вызванной патологическим переломом пораженного позвонка, в последнем случае одновременно с болью обычно развиваются и неврологические нарушения.

Появление указанных симптомов делает показанным проведение МРТ, причем у больных с онкологическим заболеванием следует сразу выполнять МРТ всего позвоночника с контрастированием. При наличии противопоказаний к МРТ выполняют КТ и КТ-миелографию.

При отсутствии срочных показаний к хирургическому лечению (признаков компрессии спинного мозга или конского хвоста, прогрессирующего неврологического дефицита, угрозы патологического перелома) и выявлении единичного очага в позвоночнике у больных в возрасте до 40 лет при отсутствии онкологического заболевания в анамнезе производят биопсию опухоли (пункционную или прямую). Больным старшего возраста вначале проводят онкопоиск - радиоизотопное исследование, рентгеновское (включая КТ) и/или УЗИ щитовидной железы, органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, МРТ всего тела и другие исследования, позволяющие верифицировать первичный очаг и степень распространения онкологического процесса. Биопсию опухоли позвоночника у больных старше 40 лет выполняют только в случае невыявления первичного очага.

Следует иметь в виду, что применяемые сегодня способы лечения спинальных метастазов существенно не увеличивают продолжительность жизни больных. Радикальное абластичное удаление метастаза или первично-злокачественной опухоли позвонка, через отверстие которого проходят спинной мозг и нервные корешки, возможно лишь в редких случаях. Целью лечения является улучшение качества жизни за счет уменьшения болей и при возможности неврологического дефицита; важно, что чем грубее выражена неврологическая симптоматика, тем меньше шансов на ее регресс в результате операции.

Выбор метода лечения основывается на показателе ожидаемой продолжительности жизни больного, оценке клинической картины и данных о первичной опухоли или результатах биопсии опухоли позвоночника.

Радикальное вмешательство - вертебрэктомию или блок-резекцию - выполняют при солитарном метастазе в позвоночник рака почки и некоторых сарком, при прогнозируемой продолжительности жизни больного более 12 мес.
При других опухолях, а также при ожидаемой продолжительности жизни больного от 6 до 12 мес показана попытка максимально возможного удаления опухоли с замещением удаленного позвонка или позвонков специальной конструкцией, включающей межтеловой имплантат и фиксирующую систему, чаще транспедикулярную, исключающую подвижность в данном сегменте позвоночника до формирования прочного костного блока.

При ожидаемой продолжительности жизни менее 6 мес показано паллиативное вмешательство - стабилизация пораженного позвонка или позвонков, при необходимости дополняемая декомпрессивной операцией (ламинэктомией и/или частичным удалением опухоли). Особенно перспективной в таких ситуациях является перкутанная вертебропластика - введение быстротвердеющего полимера в разрушенный метастазом позвонок, что обеспечивает стабильность позвоночника и приводит к уменьшению или исчезновению болевого синдрома. Вертебропластика

является минимально инвазивным вмешательством, проводится в условиях местной анестезии и обычно через несколько часов больной может быть выписан домой. Частота осложнений минимальна, но в 1-2% случаев наблюдается вытекание полимера через разрушенную кость в позвоночный канал, что может привести к дополнительному сдавлению спинного мозга и потребовать срочной операции - удаления излишка полимера. Поэтому вертебропластика может выполняться только в тех учреждениях, где есть возможность при необходимости произвести экстренное прямое хирургическое вмешательство. Паллиативное вмешательство обычно дополняется лучевой и полихимиотерапией.

При множественном поражении позвоночника, делающим нецелесообразным хирургическое вмешательство, может быть рекомендована лучевая терапия.

В инкурабельных ситуациях (отсутствие ответа на химиолучевое лечение, глубокая инвалидизация, кахексия и т.д.) назначают симптоматическое лечение.

17.3.2.1. ЛИМФОМА ПОЗВОНОЧНИКА

Лимфома позвоночника (неходжкинская) составляет около 8% опухолей позвоночника. В большинстве случаев бывает вторичной. Основными жалобами являются непостоянная боль, иногда ограничение подвижности позвоночника и рефлекторный сколиоз. В отличие от внутричерепных лимфом, характерен более продолжительный анамнез. При разрушении позвонка и возникновении патологического перелома боль резко усиливается, может появляться неврологическая симптоматика. Поскольку для лимфом характерно перидуральное распространение с формированием узлов, сдавливающих спинной мозг и его корешки, в отличие от метастазов рака, неврологическая симптоматика может появляться и без патологического перелома.

Рентгенологически обычно выявляются множественные мелкие очаги деструкции позвонка (кость имеет вид «изъеденной молью»). Характерно несоответствие между выраженностью рентгенологических изменений и мягкостью клинической симптоматики.

Диагноз уточняется с помощью КТ и МРТ, верифицируется биопсией. Показания к прямому хирургическому вмешательству возникают только при компрессионном переломе позвонка, вызвавшем сдавление спинного мозга и/или его корешков. В остальных случаях прямое хирургическое вмешательство не показано, поскольку не улучшает прогноз и может привести к диссеминации процесса.

Лимфома высокочувствительна к лучевой терапии, причем в толерантной для спинного мозга СОД до 40 Гр. Поэтому обычно при диагностике спинальной лимфомы назначают лучевое лечение. В последнее время разрабатываются различные варианты химиотерапии, обеспечивающие, по предварительным данным, лучшие результаты.

Из первичных опухолей позвоночника самой распространенной является гемангиома. Встречается примерно у 10% жителей развитых стран. Чаще всего бывает бессимптомной и обнаруживается случайно при МРТ, произведенной по поводу других заболеваний. Чаще встречается у женщин, в нижнегрудном и верхнепоясничном отделах позвоночника, в $^{1}/_{3}$ случаев бывает множественной, но поражение более 5 позвонков нехарактерно.
Морфологически выделяют капиллярные, кавернозные и смешанные формы, что не имеет существенного клинического значения. Выявляются обычно при МРТ как очаги повышенного сигнала как на T_1-, так и на T2-взвешенных изображениях. Наибольшее диагностическое значение имеет КТ, при которой на аксиальных срезах обнаруживается зона перестройки костной ткани с четкими контурами, содержащая утолщенные трабекулы («узор в горошек»).

При бессимптомных опухолях, составляющих подавляющее большинство гемангиом, обычной тактикой является наблюдение, причем контрольные нейровизуализационные исследования рекомендуют производить только в маловероятном случае появления какой-либо симптоматики или при больших гемангиомах, поражающих все тело позвонка и распространяющихся на корень дужки. В редких случаях затруднительного дифференциального диагноза с метастатическим поражением позвоночника выполняют стереотаксическую биопсию.

Основным методом лечения гемангиом позвоночника в настоящее время является перкутанная вер-тебропластика. Противоболевой эффект развивается обычно сразу, вероятность осложнений существенно ниже, чем при использовании вертебропластики при метастазах.

Если ангиома вызвала компрессионный перелом позвонка и/или компрессию спинного мозга и корешков, показано прямое хирургическое вмешательство - удаление опухоли со стабилизацией позвоночника. При невозможности полного удаления опухоли в послеоперационном периоде может назначаться лучевая терапия.

17.3.2.2. ГИГАНТОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ

Гигантоклеточная опухоль (ранее называвшаяся остеобластокластомой) составляет около 7% опухолей позвоночника, встречается чаще у женщин репродуктивного возраста. Чаще локализуется в крестце. Первым проявлением обычно бывает боль в спине ноющего характера, усиливающаяся при физической нагрузке, часто наблюдаются ремиссии болевого синдрома.
На спондилограммах выявляется зона деструкции. Диагноз уточняется при МРТ.

Оптимальным методом лечения является радикальное удаление опухоли в пределах здоровых тканей. При субтотальном удалении опухоли вероятность рецидива составляет около 20%, описаны случаи малигнизации. При значительном разрушении

структур позвоночника удаление опухоли завершается стабилизацией пораженного сегмента, в области крестца стабилизация обычно не требуется.

Эффективность лучевой терапии достоверно не подтверждена, описаны случаи малигнизации после лучевого лечения, поэтому дистанционная γ-терапия назначается в случае прогрессирования радикально неоперабельной опухоли.

Цитостатики не эффективны. Существуют сообщения об эффективности применения ингибиторов созревания остеокластов, в частности памидроната.

17.3.2.3. ОСТЕОИД-ОСТЕОМА

Остеоид-остеома составляет около 1% первичных опухолей позвоночника. Чаще встречается в подростковом возрасте, половых различий нет. Характеризуется длительным существованием умеренной боли в спине, усиливающейся ночью, с хорошим эффектом от ненаркотических анальгетиков, например ацетилсалициловой кислоты. Неврологическая симптоматики появляется редко.

Опухоль компактная по периферии с «просветлением» в центральных отделах, обычно менее 1 см в диаметре, хорошо выявляется на спондилограммах, спондилотомограммах, при КТ и МРТ.

Лечение - радикальное удаление опухоли, при неполном удалении часто возникает рецидив и сохраняется болевой синдром. Стабилизация позвоночника требуется редко. Лучевая и химиотерапия не используются.

Другие виды остеом, встречающиеся в позвоночнике, - паростальная, губчатая, компактная и смешанная - составляют также около 1% опухолей позвоночника. Локализуются обычно в дужках или поперечных отростках позвонков. Характеризуются очень длительным течением, проявляются чаще всего умеренными болями с длительными ремиссиями, неврологическая симптоматика развивается крайне редко. Показанием к операции является болевой синдром и/или неврологические симптомы, в остальных случаях обычной тактикой является динамическое наблюдение.

17.3.2.4. ОСТЕОБЛАСТОМА

Остеобластома - редкая опухоль, встречается у мужчин в возрасте 20-30 лет. Характеризуется деструктивным ростом, может вызывать сдавление спинного мозга и нервных корешков. Лечение хирургическое, в результате боль проходит практически у всех больных, вероятность рецидива после радикального удаления - 10%. Лучевая терапия применяется очень редко, при неоперабельных прогрессирующих опухолях. Разрабатываются методы радиохирургии. Химиотерапия не используется.

17.3.2.5. ОСТЕОХОНДРОМА

Остеохондрома (хондрома, экзостозная хондро-дисплазия, костно-хрящевой экзостоз) - доброкачественная опухоль гиалинового хряща, обычно с участками оссификации. Локализуется на поверхности кости, в позвоночнике встречается редко, преимущественно в дужках и отростках шейных и поясничных позвонков у лиц в возрасте до 30 лет без половых различий. Может достигать больших размеров и вызывать компрессию спинного мозга. Изредка локализуется в губчатом веществе, в этих случаях ту же опухоль называют энхондромой. Возможна малиг-низация, что обусловливает необходимость своевременного радикального удаления новообразования.

17.3.2.6. ХОНДРОСАРКОМА

Хондросаркома - очень редкая опухоль, бывает первичной или возникает в результате малигнизации хондромы. Относится к 3-й степени злокачественности. Заподозрить хондросаркому можно в случае ускорения роста имевшейся хондромы, в любом случае диагноз верифицируется биопсией. Лечение хирургическое, после макроскопически полного удаления обычной тактикой является динамическое наблюдение, при нерадикальной операции и прогрессии остатка опухоли назначают радиохирургическое лечение или лучевую терапию. Химиотерапия не разработана.

17.3.2.7. ХОРДОМА

Хордома - очень редкая, умеренно злокачественная (3-й степени по критериям ВОЗ) опухоль позвоночника, развивается, как и внутричерепная, из остатков эмбриональной хорды. Локализуется преимущественно в области крестца. Специфических симптомов, позволяющих отличить хордому от других опухолей позвоночника, нет. Диагноз подтверждается с помощью КТ и МРТ. Лечение хирургическое, в случае нерадикального удаления назначается лучевая терапия, эффективность ее невысока. Изучаются возможности радиохирургии. Химиотерапия не применяется.

17.3.2.8. АНЕВРИЗМАТИЧЕСКАЯ (АНЕВРИЗМАЛЬНАЯ) КОСТНАЯ КИСТА

Аневризматическая (аневризмальная) костная киста представляет собой прогрессирующую доброкачественную опухоль позвоночника. Встречается чаще во второй декаде жизни, составляет около 25% первичных опухолей позвоночника у детей. Чаще поражается поясничный отдел позвоночника.

Первым симптомом является боль, возникающая обычно после физической нагрузки, резкого движения, падения. Болевой синдром носит ремиттирую-щий характер, с тенденцией к постепенному усилению. Со временем возникает ограничение

подвижности позвоночника, часто кифосколиоз. Изредка развиваются неврологические нарушения.

На спондилограммах, КТ и МРТ выявляется очаг деструкции в теле или в отростках позвонка с ячеистой структурой по периферии, прилегающей к тонкому ободку - зоне реактивных остеобластических изменений. Со временем выраженность отграничивающих опухоль склеротических изменений кости нарастает, киста отделяется от здоровых участков позвонка и переходит в стадию зрелости (сформиро-ванности) процесса.

Лечение хирургическое. Поскольку при неполном удалении до 50% аневризматических кист рецидивируют, оптимальной является резекция пораженного сегмента позвонка со стабилизацией. При противопоказаниях к прямому хирургическому вмешательству возможно выполнение транскутанной вертебропла-стики. Лучевая и химиотерапия не применяются.

17.3.2.9. ТЕРАТОМА

Тератома - дизэмбриогенетическая опухоль, локализуется обычно в области крестца и копчика. Тератомы обычно рассматривают вместе с дермоидными кистами (неопухолевым процессом) по причине сходных проявлений и принципов лечения. Вместе составляют около 1% первичных опухолей позвоночника.

Проявляются при достижении больших размеров умеренными болями, нарушениями тазовых функций различной выраженности. Иногда тератомы и дермо-идные кисты интимно спаяны с прямой кишкой и влагалищем, вплоть до образования свищей. Возможно озлокачествление.
Диагноз устанавливается при физикальном исследовании, уточняется с помощью МРТ.
Лечение хирургическое - удаление, иногда с резекцией копчика и части крестца.

17.3.2.10. МИЕЛОМНАЯ БОЛЕЗНЬ (МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА, МИЕЛОМА) И ПЛАЗМОЦИТОМА

Миеломная болезнь (множественная миелома, мие-лома) и плазмоцитома - опухоль, возникающая из промиелоцита костного мозга. Вырабатывает плаз-моциты различной степени зрелости, быстро дис-семинирует по костному мозгу. При наличии только солитарного очага называется плазмоцитомой. Могут наблюдаться диспротеинемия и гиперкальциемия.

Пик заболеваемости приходится на возраст 60-70 лет. Боль обычно бывает умеренной, уменьшается или исчезает в покое. При развитии патологического перелома позвонка боль резко усиливаются, может появляться неврологическая симптоматика. У 10% больных неврологическая симптоматика развивается в результате формирования узлов опухоли в перидуральном пространстве.

Диагноз уточняется при КТ и МРТ, верифицируется биопсией. При плазмоцитоме (солитарном узле) назначается лучевая терапия, при угрозе патологического перелома производится наружная иммобилизация или стабилизация пораженного сегмента позвоночника. С этой же целью в последнее время все шире применяется перкутанная вертебропластика.

При множественной миеломе тактика сходна с таковой при метастазах. При необходимости может производиться стабилизация позвоночника. Основным методом лечения является химиотерапия, дополняемая при необходимости лучевой терапией. При гиперкальциемии дополнительно назначают бифосфонаты, из используемых сегодня наиболее эффективным считается памидронат.

При плазмоцитоме прогноз относительно благоприятный, свыше 50% больных живут 10 лет и более после лечения, но к этому сроку практически у всех развивается множественная миелома. При первично-множественной миеломе прогноз существенно хуже.

17.3.2.11. ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ ГРАНУЛЕМА

Эозинофильная гранулема (гистиоцитома) - деструктивное поражение костной ткани неясной этиологии, в ряде случаев ассоциированное с системным гистиоцитозом (синонимы - гистиоцитоз X, гистиоцитоз клеток Лангерганса). Встречается преимущественно в детском возрасте, составляет около 20% первичных опухолей позвоночника у детей и до 8% - у взрослых. Заболеваемость у мужчин в 3 раза выше. Чаще поражается шейный отдел позвоночника.

Заболевание имеет фазное течение. Вначале (фаза остеолиза) в теле позвонка возникает очаг рассасывания костной ткани, могут быть умеренные непостоянные боли. Через 2-3 мес при отсутствии внешней иммобилизации обычно происходит компрессионный перелом позвонка, при этом появляется резкий болевой синдром и возникает ограничение подвижности позвоночника. Со временем в позвонке происходят репаративные процессы, болевой синдром стихает, и первостепенное значение приобретает деформация позвоночника, чаще кифотическая. Длительность этой фазы составляет около 6 мес. Затем наступает фаза обратного развития гранулемы, продолжающаяся от 1 до 3 лет. В это время клиническая симптоматика регрессирует, кифотическая деформация позвоночника уменьшается или исчезает. Рентгенологически выявляется плоский позвонок, в котором происходит восстановление костной структуры (без восстановления высоты позвонка).

Диагноз верифицируется путем биопсии, после чего производится наружная иммобилизация. Показания к прямому хирургическому вмешательству со стабилизацией позвоночника возникают в случаях патологического перелома, приведшего к появлению неврологической симптоматики или сохраняющейся деформации позвоночника.

Другие опухоли позвоночника - менингиома, нейрофиброма, фибросаркома, остеогенная саркома, саркома Юинга, лимфогранулема (лимфома при болезни Ходжкина) встречаются редко, лечатся по тем же принципам, что и те же опухоли другой локализации.

17.4. ОПУХОЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Опухоли ПНС являются редкой патологией. Могут встречаться в любом возрасте, несколько чаще у взрослых, без половых различий. Чаще поражаются ветви бедренного, малоберцового, срединного и локтевого нервов.

Наиболее распространенным симптомом является наличие плотного новообразования, не спаянного с окружающими тканями, которое смещается при пальпации в стороны от проекции нерва и не смещается по его длиннику и остается неподвижным при сокращении прилежащих мышц. При пальпации и перкуссии могут возникать парестезии в зоне иннервации пораженного нерва. По мере роста опухоли появляются признаки нарушения функции пораженного нервного ствола.

В большинстве случаев представлены нейрофи-бромами и шванномами (невриномами). В отличие от внутричерепных, некоторые нейрофибромы, особенно ассоциированные с НФ1, широко инфильтрируют нерв и часто окружающие ткани, такие опухоли называют плексиформными или интраневральными нейрофибромами. Озлокачествление плексиформных нейрофибром наблюдается в 5% случаев. Не менее 50% периферических нейрофибром ассоциированы с НФ1 и часто являются основным клиническим проявлением этого заболевания.

Редко встречаются периневрома, липома, геманги-ома, лимфангиома, нервно-мышечная гамартома (при синдроме множественных эндокринных опухолей 3-го (или 2b) типа, нейротекеома, гранулярноклеточ-ная опухоль, крайне редко наблюдаются менингиомы, гемангиобластомы и параганглиомы ПНС.

При нейрофибромах выделение сохранных нервных волокон из опухоли по причине инфильтратив-ного характера ее роста часто затруднено, в результате операции могут усугубляться нарушения функции пораженного нерва. При невозможности сохранения функционально важного нервного ствола после удаления опухоли накладывается анастомоз между культями нерва с использованием аутотрансплантата (чаще - подкожного нерва голени). Шванномы и остальные редко встречающиеся опухоли часто могут быть удалены радикально с сохранением функции нерва.

Единственной злокачественной опухолью ПНС является злокачественная опухоль оболочки периферического нерва и ее варианты - эпителиоидный и с периневральной дифференцировкой. Развивается как первично, так и в результате озлокачествления плексиформной (реже узловой) нейрофибромы. Характеризуется быстрым инвазивным ростом, на момент диагностики у 30-40% больных имеются отдаленные метастазы (в легкие, кости).

При отсутствии отдаленных метастазов производится радикальное вмешательство - широкая блок-резекция опухоли или ампутация пораженной конечности. Лучевая терапия малоэффективна. Могут применяться различные протоколы химиотерапии, отработанных и достоверно эффективных схем на сегодня нет.

Доброкачественные опухоли периферических нервов практически не оказывают влияния на показатель продолжительности жизни больных. При злокачественной опухоли оболочек периферического нерва пятилетняя выживаемость составляет в среднем около 35% (после радикальной блок-резекции или ампутации в стадии N_0M_0 - около 45%).

Глава 18. Гидроцефалия

А.В. Козлов, А.Н. Коновалов

Гидроцефалия (от греч. *hydros* - жидкость + греч. *kephale* - голова) - избыточное накопление цереброспинальной жидкости во внутричерепных пространствах: желудочках мозга, субарахноидальных щелях и цистернах (рис. 18.1, см. цв. вклейку).

18.1. Эпидемиология

Реальные показатели заболеваемости и распространенности неизвестны. Врожденная гидроцефалия выявляется у 0,9-1,5 из 1000 живых новорожденных [1, 2]; заболеваемость в развивающихся странах, вероятно, выше в связи с большей распространенностью инфекционных заболеваний и дефектов развития нервной трубки. Заболеваемость нормотензивной гидроцефалией у взрослых составляет 1,8 на 100 тыс. населения в год [3], статистика по другим формам приобретенной гидроцефалии отсутствует.

18.2. Профилактика

Прием фолиевой кислоты во время беременности (уменьшает риск дефектов развития нервной трубки), профилактика невынашивания беременности (уменьшает риск кровоизлияния в герминативный матрикс), вакцинация от паротита, краснухи, санация инфекционных очагов, соблюдение гигиены.

18.3. Классификация

Код по МКБ-10: G91.0 (открытая), G91.1 (закрытая), G91.2 (нормотензив-ная), G91.3 (посттравматическая), G91.8 (другие формы), G91.9 (неуточненная).

Патофизиологически гидроцефалию разделяют на закрытую (син.: несообщающуюся, обструктивную, окклюзионную) и открытую (син.: сообщающуюся, необструктивную, арезорбтивную). Особая форма открытой гидроцефалии - нормотензивная - часто рассматривается отдельно. По этиологии выделяют врожденную и приобретенную гидроцефалию.

18.4. Этиология

Причинами окклюзионной гидроцефалии могут быть процессы, затрудняющие отток ликвора из желудочков мозга за счет сужения ликворопроводящих путей в результате нарушений развития, спаек и сдавления объемными процессами. Основной причиной открытой гидроцефалии являются воспалительные процессы в оболочках мозга, приводящие к утолщению оболочек и склерозированию арахноидальных ворсин, реже - диффузное поражение оболочек мозга метастатического характера или при саркоидозе. Очень редко открытую гидроцефалию вызывает гиперпродукция ликвора опухолью сосудистого сплетения.

Врожденная гидроцефалия возникает: 1) в результате дефектов развития нервной трубки (аномалии Киари 2-го и 1-го типов; при аномалии Денди-Уокера; Х-сцепленном стенозе водопровода мозга - синдроме Адамса); 2) вследствие внутриутробного или перинатального кровоизлияния в желудочки мозга и/ или под эпендиму водопровода мозга; 3) вследствие внутриутробного инфицирования плода (паротит, другие вирусные инфекции, токсоплазмоз, сепсис с менингитом); 4) при аневризме большой вены мозга (Галена). Чаще врожденная гидроцефалия бывает закрытой. Приобретенная гидроцефалия чаще всего развивается после перенесенного менингита, менингоэнцефалита, субарахно-идального или внутрижелудочкового кровоизлияния, реже - вследствие опухоли, сосудистой мальформа-ции, паразитарных заболеваний или нейросаркоидо-за. Этиология нормотензивной гидроцефалии неясна.

18.5. Патогенез

В норме количество цереброспинальной жидкости в ликворных пространствах черепа и позвоночного канала отличается постоянством (примерно 150 мл у взрослого). Цереброспинальная жидкость вырабатывается преимущественно (80%) сосудистыми сплетениями желудочков мозга. Остальные 20% приходятся на направленный транспорт молекул воды из нейронов в клетки эпендимы желудочков мозга и далее - в их полость; небольшое количество ликвора образуется в оболочках спинномозговых корешков. Скорость продукции ликвора - примерно 0,35 мл/ мин, за сутки у взрослого вырабатывается около 500 мл. Цереброспинальная жидкость в основном резорбируется на конвекситальной поверхности мозга арахноидальными ворсинами и пахионовы-ми грануляциями и поступает в венозные синусы твердой мозговой оболочки (ТМО). Транспорт лик-вора в венозное русло осуществляется по градиенту давления, то есть давление в синусах ТМО должно быть ниже внутричерепного. В норме система лик-воропродукции и резорбции находится в состоянии динамического равновесия, при этом внутричерепное давление может колебаться от 7 до 15 мм рт.ст. (у взрослого). В патологических условиях, при несоответствии продукции и резорбции ликвора динамическое равновесие с резорбцией достигается при более высоких значениях внутричерепного давления. В результате объем мозга уменьшается вначале за счет эластичности, затем - за счет атрофии мозгового вещества, а объем внутричерепных ликворных пространств увеличивается и возникает открытая гидроцефалия, для которой характерно расширение как желудочков, так и субарахноидаль-ных пространств основания и выпуклой поверхности мозга. При закрытой гидроцефалии существует препятствие оттоку цереброспинальной жидкости из желудочковой системы. Окклюзия может развиться в области межжелудочкового отверстия Монро (рис. 18.2), в области водопровода мозга (рис. 18.3) и отверстий Мажанди и Лушки, через которые цереброспинальная жидкость из IV желудочка

попадает в базальные цистерны и в спинальное субарахноидаль-ное пространство (рис. 18.4).

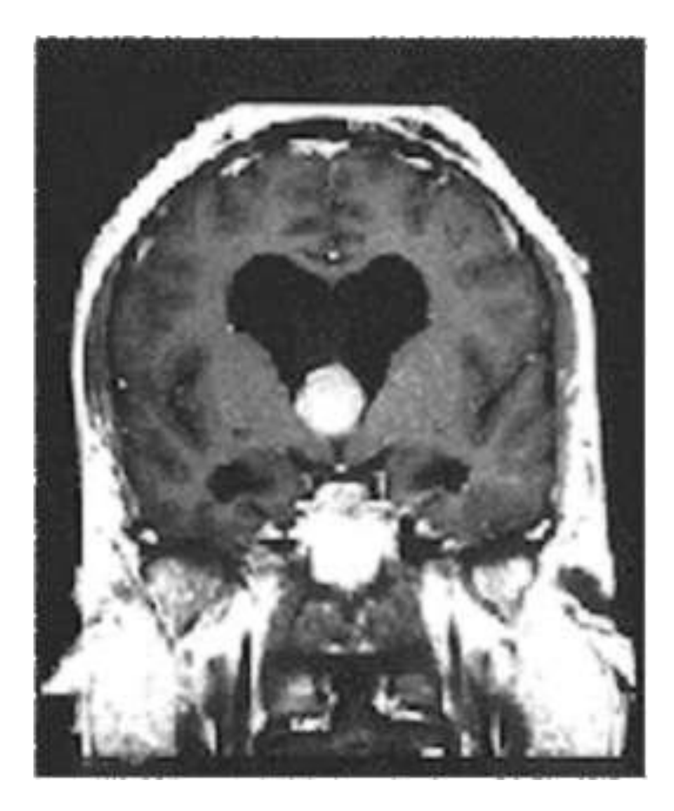


Рис. 18.2. Опухоль межжелудочковой перегородки, блокирующая межжелудочковые отверстия (Монро) и вызывающая расширение обоих боковых желудочков; МРТ, Т1-взвешенное изображение с контрастным усилением

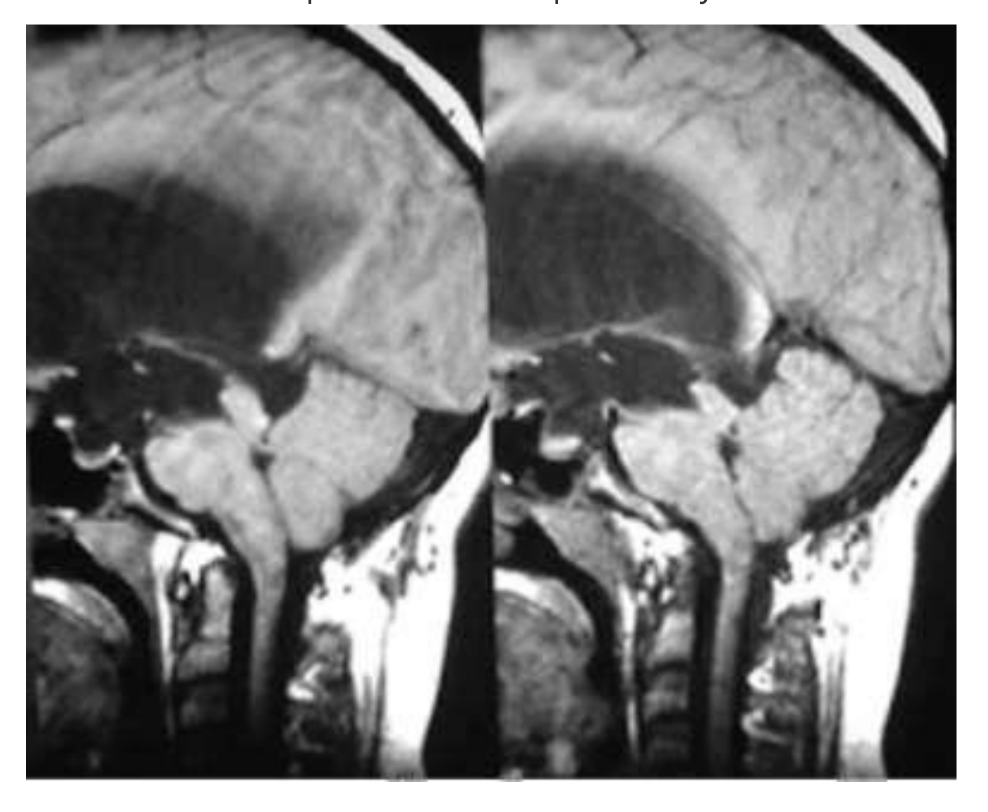


Рис. 18.3. Стеноз сильвиева водопровода, расширение III и обоих боковых желудочков, IV желудочек - маленький

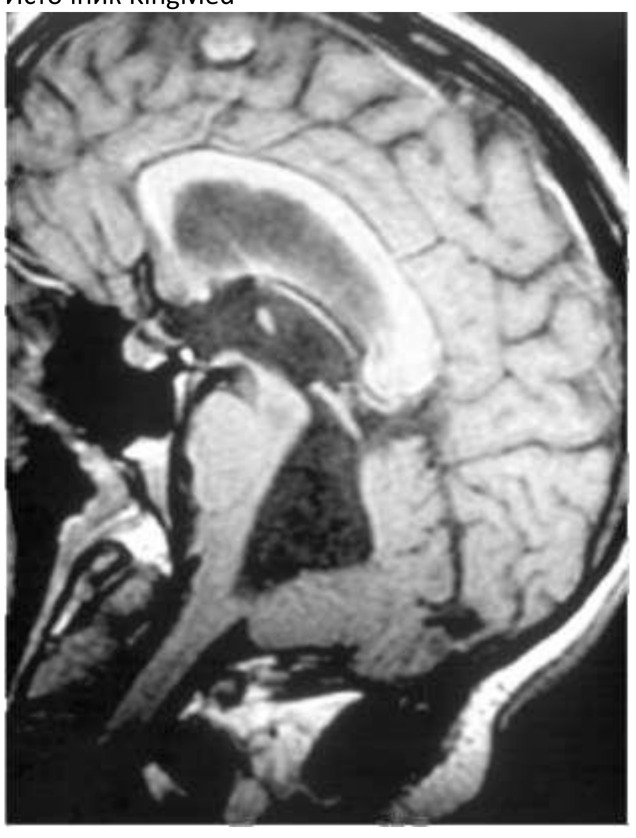


Рис. 18.4. Атрезия отверстий Мажанди и Лушки (аномалия Денди-Уокера). Расширены все отделы желудочковой системы; МРТ, Т1-взвешенное изображение

В результате затруднения оттока цереброспинальной жидкости повышается внутрижелудочковое давление и расширяется желудочковая система выше места окклюзии. Дистально расположенные от места окклюзии отделы желудочковой системы не увеличиваются. Развивающаяся при окклюзионной гидроцефалии внутричерепная гипертензия при нормальной всасывающей способности мозговых оболочек приводит к ускорению резорбции ликвора и уменьшению объема ликворных пространств на основании и выпуклой поверхности мозга. В тяжелых случаях могут развиться дислокация стволовых отделов мозга и их ущемление в тенториальном или большом затылочном отверстии. Патогенез нормотензивной гидроцефалии, не сопровождающейся повышением внутричерепного давления, неясен. Заболевание чаще развивается в пожилом возрасте.

Гидроцефалия *ex vacuo*. Атрофия мозга вследствие различных причин (возрастных изменений, сосудистой, токсической энцефалопатии, болезни Крейцфельдта-Якоба и др.) приводит к уменьшению его объема и компенсаторному расширению желудочков мозга и субарахноидальных пространств. При этом продукция и резорбция ликвора не нарушаются, и лечения такая форма гидроцефалии не требует.

Источник KingMed

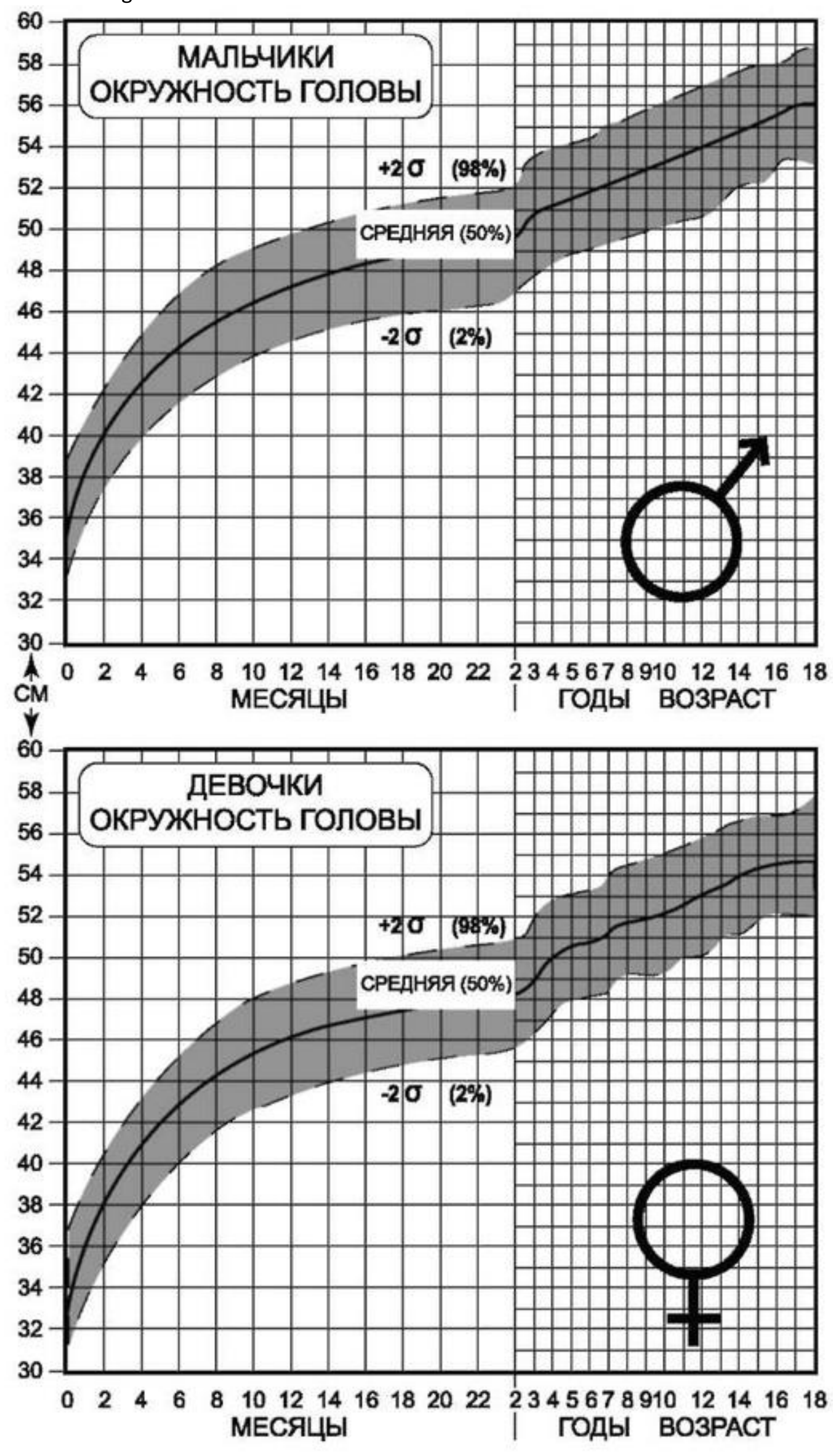


Рис. 18.5. Номограмма для определения соответствия окружности головы ребенка возрасту и полу

Наиболее часто гидроцефалия возникает в детском возрасте или внутриутробно. При возникновении гидроцефалии в младенческом возрасте характерно увеличение окружности головы ребенка, ибо при незаросших швах и родничках внутричерепная гипер-тензия неизбежно приводит к увеличению размеров черепа. Для оценки соответствия размеров головы ребенка возрастным нормам существуют номограммы, представленные на рис. 18.5. После заращения швов и родничков размеры головы ребенка или взрослого не являются определяющим диагностическим критерием.

18.6. Клиническая картина

У грудных детей в связи с податливостью костей черепа по мере нарастания гидроцефалии увеличивается его размер, что в определенной степени нивелирует выраженность внутричерепной гипертензии. Обращает на себя внимание диспропорция между резко увеличенным мозговым и лицевым черепом (рис. 18.6, см. цв. вклейку). В тяжелых случаях из-за дислокации мозга в отверстии намета мозжечка сдавливаются глазодвигательные нервы, и нарушается взор вверх, глаза ребенка ротированы вниз, верхняя часть склеры обнажена (симптом «заходящего солнца»). Роднички напряжены, выражен рисунок подкожных вен головы, кожа приобретает синюшный оттенок. Наблюдаются срыгивание, рвота; ребенок становится вялым, плохо ест, замедляется психомоторное развитие, утрачиваются уже приобретенные навыки. У детей старшего возраста и взрослых со сформированным черепом, когда увеличение его костных структур становится невозможно, нарастание гидроцефалии проявляется прогрессированием симптомов внутричерепной гипертензии: головной боли, рвоты, застойных явлений на глазном дне с последующей атрофией зрительных нервов и снижением зрения вплоть до слепоты. При окклюзионной гидроцефалии, как было отмечено выше, могут развиваться симптомы дислокации мозга и вклинения стволовых отделов в тенториальное или большое затылочное отверстие. Диагностика основывается на характерных изменениях головы у детей младшего возраста и описанных симптомах внутричерепной гипертензии. Решающее значение в распознавании гидроцефалии, определении ее выраженности и формы имеют компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). При окклюзионной гидроцефалии эти методы позволяют выявить локализацию и причину окклюзии (опухоль желудочковой системы, стеноз водопровода мозга и пр.). Современная МРТ дает возможность не только изучить анатомическую картину, но и оценить ликвородинамику. Следует иметь в виду, что во время выполнения МРТ ребенок должен быть неподвижен. Достигается это с помощью поверхностного наркоза. Современные томографы позволяют проводить МРТ и во внутриутробном периоде (рис. 18.7). КТ может быть выполнена без наркоза. Во внутриутробном и раннем детском возрасте при незакрытых родничках важным методом распознавания гидроцефалии является ультразвуковое исследование (УЗИ) - ней-росонография (рис. 18.8). Метод не связан с лучевой нагрузкой, не требует наркоза, однако не обеспечивает хорошей визуализации IV желудочка и ликворных пространств основания мозга. Нейросонография в

Рис. 18.7. МРТ, Т2-взвешенное изображение; исследование при сроке беременности 20 нед

а

б

Рис. 18.8. Нейросонограммы (УЗИ головного мозга) при гидроцефалии: а - внутриутробное исследование (срок беременности - 21 нед); б - после рождения,через большой родничок

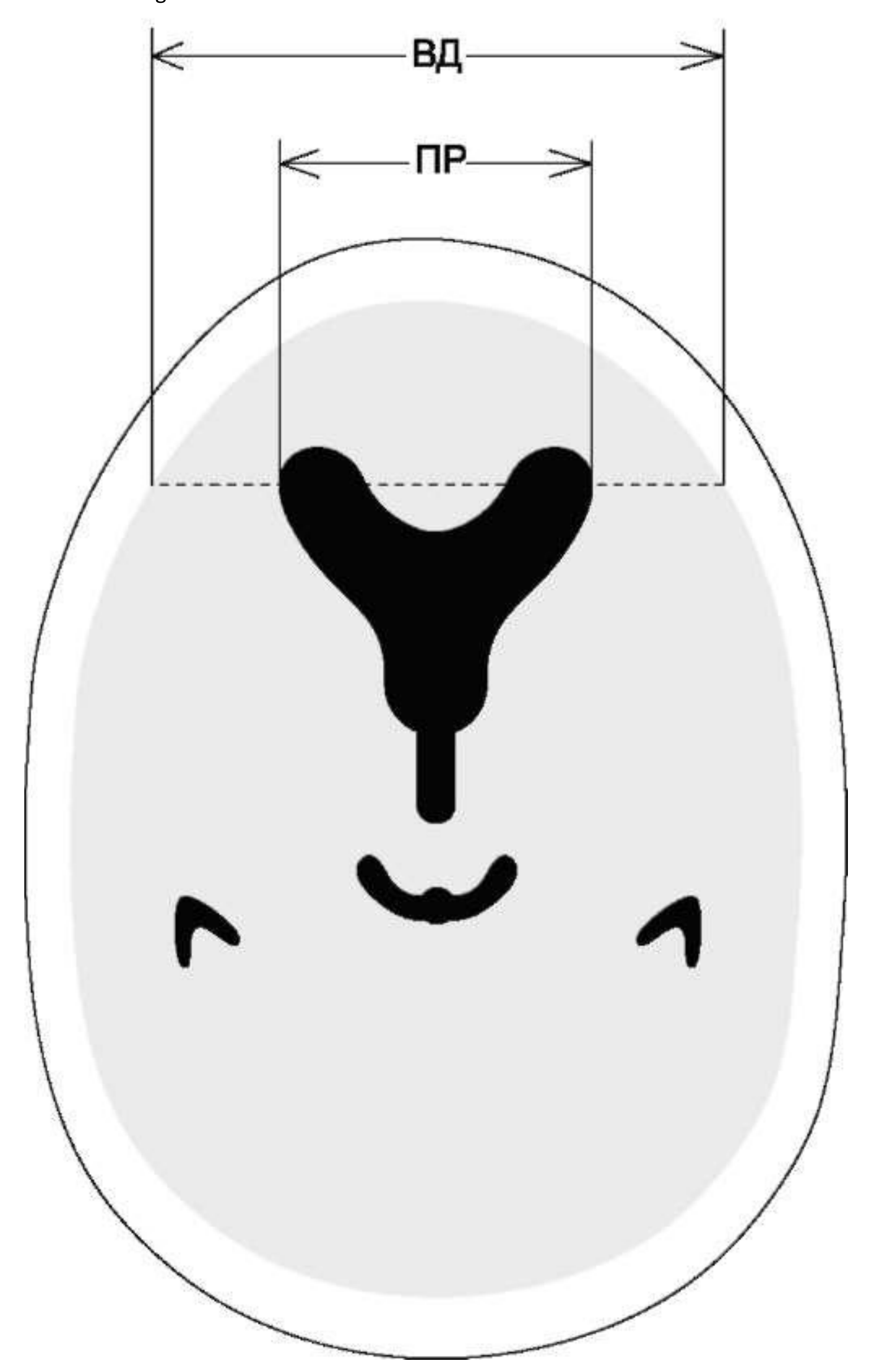


Рис. 18.9. Определение межжелудочкового индекса: ВД - внутренний диаметр; ПР - расстояние между передними рогами боковых желудочков

первую очередь используется в качестве скринингового метода, ее данные требуют подтверждения с помощью КТ или МРТ.

18.7. Критерии гидроцефалии

При значительном расширении внутричерепных ликворных пространств необходимости в специальных вычислениях не возникает. При не столь очевидных изменениях, а также для объективизации динамики гидроцефалии рассчитывают так называемый межжелудочковый индекс (рис. 18.9). Для этого на аксиальном КТили МРТ-срезе, проходящем через передние рога боковых желудочков, определяют максимальное расстояние между наиболее удаленными друг от друга наружными стенками передних рогов и расстояние между внутренними костными пластинками на этом же уровне (внутренний диаметр). Если отношение расстояния передних рогов к внутреннему диаметру превышает 0,5, диагноз гидроцефалии считается достоверным. Дополнительным критерием гидроцефалии является так называемый перивен-трикулярный отек - повышенное содержание воды в окружающей желудочки ткани мозга. Эта зона характеризуется пониженной плотностью при КТ и высоким сигналом на Т2-взвешенных МРТ-изображениях (рис. 18.10). Существуют исследования, позволяющие определять скорость продукции ликвора, сопротивление резорбции ликвора, эластичность мозга и некоторые другие параметры. Эти инвазивные исследования проводят преимущественно в сложных случаях, их результаты позволяют выбрать оптимальные методы лечения больного.

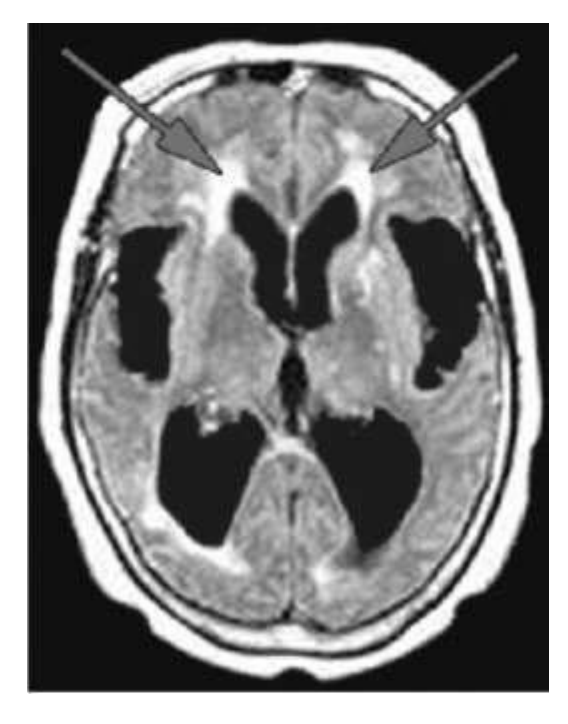


Рис. 18.10. Перивентрикулярный отек при гидроцефалии (указан стрелками): МРТ, FLAIR (T_2 с подавлением сигнала от свободной воды)

18.8. Лечение

При гидроцефалии, если она не является гидроцефалией *ex vacuo,* единственным эффективным способом лечения является хирургическое вмешательство. Диуретики (ацетазоламид, фуросемид, маннит) могут уменьшить внутричерепное давление на

несколько часов или дней, но не более. При гидроцефалии, развившейся на фоне внутрижелудочкового, субарахно-идального кровоизлияния или менингита, в период подготовки к операции могут выполняться повторные вентрикулярные или люмбальные пункции с выведением ликвора. Цель этих процедур – уменьшение внутричерепного давления на период санации геморрагического или гнойного ликвора.

18.9. Хирургическая тактика

18.9.1. ЗАКРЫТАЯ (НЕСООБЩАЮЩАЯСЯ, ОККЛЮЗИОННАЯ) ГИДРОЦЕФАЛИЯ

Экстренная помощь

В острой ситуации, когда нарастающая внутренняя гидроцефалия сопровождается симптомами дислокации и вклинения ствола мозга, в качестве экстренной меры применяется наружное дренирование желудочков.

Плановые операции

При закрытой гидроцефалии радикальным методом лечения является устранение окклюзии там, где это возможно. Если существует риск рецидива стеноза, в область окклюзии (сильвиев водопровод, 3-й и 4-й желудочки) устанавливают силиконовый стент. При сосудистых мальформациях, в первую очередь при артериовенозной аневризме большой вены мозга (Галена), эффективна эмболизация питающих аневризму артериальных сосудов. Если окклюзия не может быть устранена с помощью прямого хирургического вмешательства, можно создать обходные пути оттока ликвора: из 3-го желудочка в цистерны основания мозга (эндоскопическая вентрикулостомия III желудочка), из бокового желудочка - в большую цистерну через имплантируемый катетер (операция Торкильдсена).

18.9.2. ОТКРЫТАЯ ГИДРОЦЕФАЛИЯ

Суть операции - отведение избытка цереброспинальной жидкости за пределы центральной нервной системы (ЦНС) в полости, где она может всасываться. Примерно в 95% случаев осуществляют отвод ликвора из желудочков мозга в брюшную полость (вентрику-лоперитонеостомия). Реже ликвор отводят в полость правого предсердия (вентрикулоатриостомия) и крайне редко - в плевральную полость. Изредка для лечения сообщающейся гидроцефалии производят люмбоперитонеостомию - отведение спинномозговой жидкости из поясничного субарахноидального пространства в брюшную полость с помощью клапанной или бесклапанной системы.

Для предупреждения гипердренирования в шунтирующую систему интегрируют клапан, поддерживающий определенное давление и скорость сброса ликвора. Вся система обычно изготавливается из медицинского силикона, металлические детали (если они есть) в современных системах являются немагнитными. Обычно клапан (рис.

18.11) содержит пружину или упругую мембрану, открывающую отверстие для оттока ликвора при давлении, превышающем заданное. После сброса необходимого количества ликвора внутричерепное давление снижается, и клапан закрывается. Система работает в автоматическом режиме. Существуют клапаны, давление открытия которых может быть изменено неинвазивно, с помощью внешнего программатора. Для предупреждения сифонного эффекта (увеличения сброса ликвора при переходе в вертикальное положение) разработаны антисифонные устройства, либо интегрированные в современные клапаны, либо имплантируемые последовательно (дистально). В системах, регулирующих скорость оттока ликвора, сифонный эффект не столь выражен даже при отсутствии специальных антисифонных устройств.

Противопоказанием для применения дренажных систем при лечении гидроцефалии являются бактериальный менингит нетуберкулезной этиологии, а также крайняя степень гидроцефалии. Относительное противопоказание - высокое содержание белка в цереброспинальной жидкости, поскольку в этом случае даже специально разработанные для таких условий системы часто выходят из строя.
Процент основных осложнений - дисфункций шунтирующей системы, особенно при операции в раннем детском возрасте, достаточно велик. В течение первого года после имплантации шунтирующей системы повторное вмешательство по поводу ее дисфункции производят примерно у 20% больных. На протяжении жизни повторные вмешательства, иногда многократные, требуются 40-50% пациентов с имплантированными шунтами. Главные виды осложнений: механическая дисфункция (70%), шунт-инфекция (15%), гидродинамическая дисфункция (10%) и субдуральные гематомы (5%). Механическая дисфункция чаще всего обусловлена нарушениями техники имплантации шунтирующей системы - перегибами катетеров, их отсоединением, проколами и т.д. Другими причинами механической дисфункции могут быть закупорка отверстий вентрикулярного катетера спайками, если он соприкасается с сосудистым сплетением бокового желудочка; блокада клапана

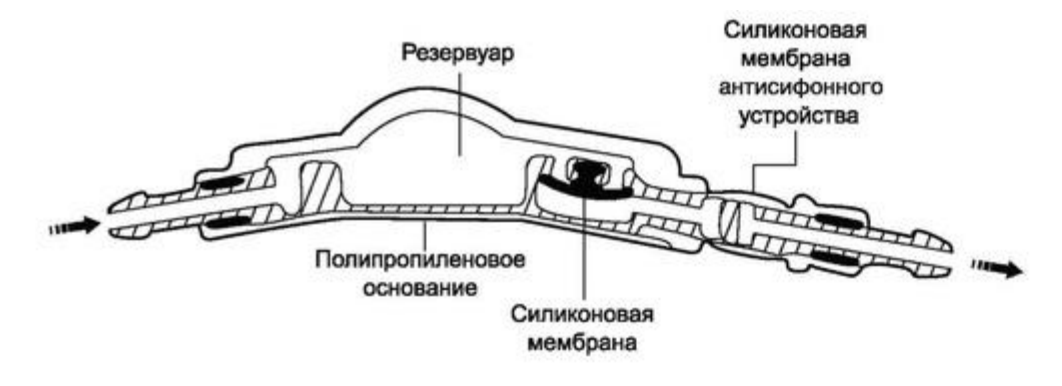


Рис. 18.11. Клапан шунтирующей системы

отложениями белка, скоплением опухолевых или воспалительных клеток, кровяным сгустком; спаечный процесс в брюшной полости. По мере роста ребенка перитонеальный катетер сначала подтягивается, а затем выходит из брюшной полости,

иногда ликвор продолжает оттекать по сформировавшемуся вокруг катетера каналу, но чаще требуется удлинение пери-тонеального катетера. Заранее имплантировать длинный перитонеальный катетер нельзя, поскольку при длине внутрибрюшинной части свыше 20 см повышается риск петлеобразования и кишечной непроходимости. Шунт-инфекция чаще всего обусловлена интраоперационным инфицированием имплантируемой системы или нарушением техники зашивания ран. 75% шунт-инфекций возникают в 1-й месяц, в 90% случаев патогенами являются *Staphylococcus epidermidis* или *St. aureus.* В некоторых случаях инфицирование шунтирующей системы происходит при обострении вялотекущего воспалительного процесса в оболочках мозга. В отдаленном периоде возможно гематогенное инфицирование шунта, в первую очередь вентрикулоатриального. Поэтому пациентам с вентрикулоатриальным шунтом рекомендуют профилактический прием антибиотиков при возникновении любых воспалительных процессов (панариций, фурункул и т.д.), при лечении зубов, цистоскопии и т.д. Консервативное лечение шунт-инфекции малоэффективно, практически всегда приходится удалять всю шунтирующую систему и реимплантировать новую после санации воспалительного процесса.

Гидродинамическая дисфункция. Предсказать степень и характер изменения параметров ликворопро-дукции после имплантации шунтирующей системы трудно. Поэтому в некоторых случаях шунтирующая система не обеспечивает поддержания внутричерепного давления в физиологических рамках. Эти отклонения могут носить характер гипоили гипердренирования; проблема решается заменой клапана на клапан более низкого или высокого давления соответственно либо при наличии имплантированного программируемого шунта неинвазивным изменением параметров сброса ликвора. Особый вариант гидродинамической дисфункции - синдром щелевидных желудочков - редкое состояние, обусловленное не столько неправильной работой шунтирующей системы, сколько изменением эластических свойств мозга на фоне шунта. Характеризуется непереносимостью даже незначительных колебаний внутричерепного давления, что проявляется головными болями, тошнотой, рвотой, снижением уровня сознания. Желудочки мозга при этом выглядят спавшимися, щелевидны-ми. Определенную пользу может принести изменение параметров работы программируемого шунта или замена клапана на обеспечивающий несколько большее давление открытия, но часто ситуация бывает малокурабельной. Гипердренирование в вертикальном положении особенно характерно для бесклапанных люмбоперитонеальных шунтов. Для предупреждения такого осложнения целесообразно применять горизонтально-вертикальный клапан, стоимость которого сопоставима со стоимостью программируемого вентрикулоперитонеального шунта. Поэтому люмбоперитонеальные шунты используют редко. Субдуральные гематомы после имплантации шунтирующей системы развиваются у 3-4% детей и 10-15% взрослых, причем для пациентов в возрасте 60 лет и старше этот показатель может достигать 25%. Основной причиной

развития субдуральных гематом, как и хронических субдуральных гематом при черепно-мозговой травме (ЧМТ), является атрофия мозга, приводящая к натяжению и обрыву пара-сагиттальных вен. В отличие от ЧМТ субдуральные гематомы на фоне шунта в большинстве случаев бывают небольшими, не прогрессируют и не вызывают симптоматики. Клинически значимые субдуральные гематомы возникают преимущественно у больных с выраженной гидроцефалией и с синдромом гипердренирования (в частности, на фоне сифонного эффекта). В отношении асимптомных субдуральных гематом принята консервативная тактика - диспансерное наблюдение за больным, МРТили КТ-контроль. При субдуральных гематомах, вызывающих клиническую симптоматику, проводят закрытое наружное дренирование гематомы и одновременно уменьшают пропускную способность шунта (заменой или перепрограммированием клапана на более высокое давление). Несмотря на определенные проблемы, использование клапанных шунтирующих систем является методом выбора в лечении открытой гидроцефалии. Сегодня сотни тысяч детей, которым были имплантированы такие системы, выросли нормальными людьми, активными, а иногда высокопоставленными членами общества.

Список литературы

1. Kandasamy J., Jenkinson M.D., Mallucci C.L. Contemporary management and recent advances in paedi-atric hydrocephalus // BMJ. 2011, Jul 13. Vol. 343. d4191.

2. Sivagnanam M., Jha N. K. Hydrocephalus: An Overview // Hydrocephalus / S. Pant, I. Cherian. (eds). InTech, 2012. 226 p.; доступно по **http://www.intechopen**. com/books/hydrocephalus.

3. Krauss K.J., Halve B. Normal pressure hydrocephalus: survey on contemporary diagnostic algorithms and therapeutic decisions-making in clinical practice // Acta Neurochirurigca (Wein). 2004, April. Vol. 146 (4). P. 379-388.

Глава 19. Аномалии развития центральной нервной системы

А.Н. Коновалов, Л.А. Сатанин, А.В. Козлов

Эмбриональное развитие нервной системы может нарушаться в результате генных аномалий, экзогенных влияний (внутриутробной инфекции, интоксикации, радиации, травмы), дефицита нутриентов и других причин. Характер возникающих аномалий зависит от фазы развития нервной системы: стадии формирования нервной трубки (3,5-4 нед), стадии формирования мозговых пузырей (4-5 нед), стадии формирования коры большого мозга (6-8 нед) и т.д. Пороки развития головного и спинного мозга, черепа и позвоночника могут встречаться изолированно или в различных сочетаниях.

В этой главе представлены наиболее распространенные пороки развития нервной системы, черепа и позвоночника.

19.1. ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЧЕРЕПА

Пороки развития черепа могут проявляться в несоответствии размера черепа и объема мозга и наличии внешних аномалий (краниосиностоз, гипертелоризм), в неполном смыкании костей черепа и позвоночного канала с формированием дефектов, через которые может выпячиваться содержимое черепа и позвоночного канала (мозговые и спинномозговые грыжи), в деформации черепа, приводящей к сдавлению важных мозговых структур (базилярная импрессия).

19.1.1. Нарушения развития швов черепа

В первые годы жизни ребенка масса мозга продолжает увеличиваться, и соответственно увеличивается объем головы. Это обеспечивается за счет родничков и черепных швов. В норме задний и височный роднички закрываются ко 2-3-му месяцу, сосцевидный - к первому году, передний - к 2 годам. Кости черепа у детей раннего возраста гомогенные, диплоэ формируется на четвертом году жизни, и процесс его развития продолжается до 30-40 лет. Черепные швы консолидируются к 3 годам, дальнейшее увеличение размеров черепа происходит за счет костной перестройки в области швов. К первому году размер головы ребенка составляет 90%, а к 6 годам - 95% размера головы взрослого человека. Соответствие окружности головы возрасту и полу ребенка определяется по номограммам, приведенным в предыдущей главе.

Краниосиностоз (ранее назывался краниостенозом) - врожденная или, реже, приобретенная патология развития черепа, проявляющаяся в раннем зара-щении черепных швов. Вследствие этого возникают деформации черепа, а в ряде случаев - несоответствие его размеров объему мозга.

Краниосиностоз выявляется у 60 из 100 тыс. живых новорожденных. В редких случаях (особенно при краниосиностозе ламбдовидного шва) следует проводить

дифференциальную диагностику с позиционным уплощением головы (приобретенной деформацией черепа), которое может встречаться у малоподвижных детей и на фоне рахита, кривошеи и т.п. Для этого рекомендуют менять положение ребенка в постели, не укладывать детей на уплощенную область и проводить контрольный осмотр через 1,5-2 мес. Если, несмотря на консервативные мероприятия (массаж, позиционные укладки и т.п.), деформация не уменьшается, показано использование краниальных ортезов (специальных корригирующих шлемов).
Чаще всего поражается только один шов (обычно - сагиттальный). Преждевременное заращение одного шва обычно проявляется лишь деформацией головы ребенка и только примерно в 10% случаев приводит к появлению явной неврологической симптоматики. Тем не менее изучение пациентов с краниосиностоза-ми, которым не проводили хирургическую коррекцию, выявило худшее психоречевое развитие, чем в группе пациентов, которым коррекция была проведена.

Преждевременное заращение нескольких швов чаще ведет к повышению внутричерепного давления и другим неврологическим дефектам.

19.1.2. Основные формы краниосиностоза

Сагиттальный синостоз (называется также **ска-фоцефалией** - от греч. *skaphe* - лодка, ладья + *kephale* - голова) возникает при преждевременном заращении сагиттального шва. При этом голова приобретает форму перевернутой лодки с выступающим килем - сагиттальным швом (рис. 19.1). Окружность головы обычно нормальных значений и даже превышает норму, поэтому ситуация ошибочно расценивается как проявление гидроцефалии, но бипариетальное расстояние (бипариетальный диаметр) уменьшено. Встречается чаще (в 80% случаев) у мальчиков.

Коронарный (венечный) синостоз - преждевременное заращение коронарного шва. При двустороннем поражении приводит к формированию *брахицефалии* (от греч. *brachys* - короткий) - уменьшению размера головы в переднезаднем направлении и расширении - в поперечном (рис. 19.2). Наблюдающееся при этом уплощение лба с выступающим вверх коронарным швом называется *акроцефалией*. При одностороннем поражении коронарного шва развивается*плагиоцефалия* (от греч. *plagios* - косой) - уплощение или даже вдавление одной половины лба с приподниманием верхнего края глазницы (симптом глаза Арлекина), рис. 19.3. Деформация глазницы может сочетаться с диплопией и амблиопией. Коронарный синостоз чаще встречается у девочек, может сочетаться с синдромальны-ми формами: Крузона, Апера, Пфайффера, Сетрэ-Чойзена, Мюнке и др. (см. ниже).
Метопический синостоз (тригоноцефалия). При преждевременном заращении метопического шва (между лобными костями) голова приобретает треугольную форму с выступающим посередине лба гребнем (рис. 19.4, см. цв. вклейку). Может развиться

а

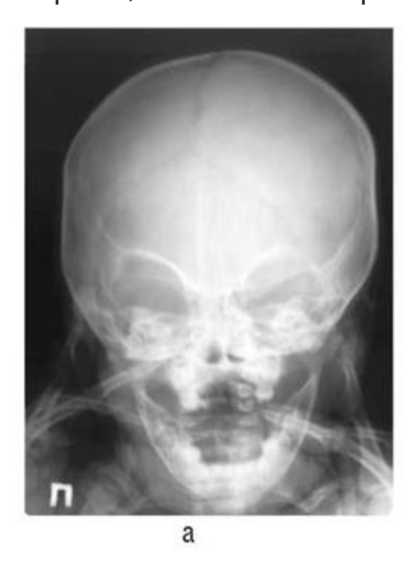
б

Рис. 19.1. Сагиттальный синостоз (скафоцефалия): а - рентгенограмма черепа; б - компьютерная томограмма, SD-реконструкция

а

б

Рис. 19.2. Брахицефалия (двусторонний коронарный синостоз): а - рентгенограмма черепа; б - компьютерная томограмма, SD-реконструкция


а

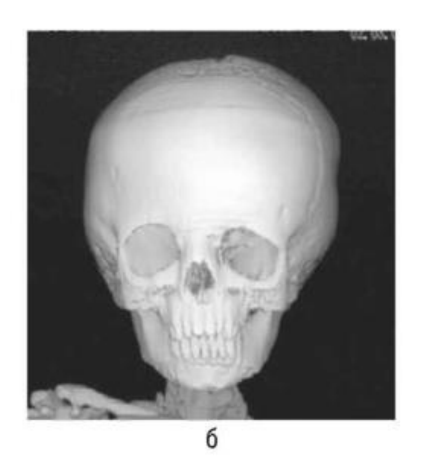

б

Рис. 19.3. Плагиоцефалия - закрытие правого коронарного шва, уплощение правой половины лба с приподнятым верхним краем правой орбиты: а - рентгенограмма черепа; б - компьютерная томограмма, SD-реконструкция

на фоне генетического дефекта (повреждение 19-й хромосомы) и сочетается с задержкой развития.

Ламбдовидный синостоз - преждевременное заращение ламбдовидного шва; встречается крайне редко (составляет 1-2% всех случаев краниосиносто-за), преимущественно у мальчиков (80%).

Множественные синостозы черепных швов приводят к развитию различных сложных деформаций черепа (наиболее частой из них является оксицефа-лия - башенный череп) и обычно к повышению внутричерепного давления. Башенный череп часто сочетается с недоразвитием околоносовых придаточных пазух и формированием неглубоких орбит (рис. 19.5, см. цв. вклейку).

Диагностика основывается на данных физикаль-ного осмотра, пальпации, измерения окружности головы, оценке психомоторного развития и симптомов повышения внутричерепного давления. Хотя неврологическое исследование больного необходимо, очаговая и общемозговая неврологическая симптоматика выявляются редко.

При *рентгенографии* черепа определяется уплотнение краев патологического шва, в случае повышения внутричерепного давления бывает выражен рисунок пальцевых вдавлений - следствие давления извилин мозга на кости черепа.
КТ также позволяет уточнить характер изменений в области преждевременно заросшего шва и может проводиться вместо краниографии.

Лечение. Единственный эффективный метод лечения краниосиностоза - хирургическое вмешательство.

Показания к хирургической операции: признаки повышения внутричерепного давления; грубый косметический дефект.

Наиболее распространенный вид хирургического лечения краниосиностоза - резекция кости по ходу окостеневших швов, что позволяет добиться увеличения размера черепа (рис. 19.6, а). Так, при сагиттальном синостозе обычно формируют «костную дорожку» шириной 3 см от коронарного до ламбдовидного шва. При коронарном синостозе производят так называемое фронтоорбитальное выдвижение - двустороннюю костно-пластическую трепанацию в лобной области с включением надбровной дуги и верхних отделов орбит(ы), после чего костный лоскут (лоскуты) выдвигают вперед и фиксируют мини-пластинами или костными швами. При ламбдовидном синостозе обычно выполняют резекцию патологического шва, при метопическом синостозе - более сложные пластические вмешательства.При множественных синостозах применяют ту же тактику - резецируют пораженные швы, иногда в сочетании с более сложными манипуляциями: формированием костных лоскутов, их дистракцией и т.д. (рис. 19.6, б).

В ряде случаев даже при широкой резекции патологически заросшего шва происходит повторное быстрое костеобразование, что требует повторных вмешательств.

19.1.3. Краниофациальные дизостозы

Это группа синдромов, преимущественно генетически детерминированных (аутосомно-доминант-ных, наследственных или спорадических, явившихся результатом спонтанной мутации), приводящих к грубой деформации черепа и лицевого скелета. Всего известно около 50 таких синдромов, наиболее распространены синдромы Крузона и Апера.
Синдром Крузона развивается вследствие преждевременного закрытия коронарного и базальных швов черепа, что, помимо формирования коронарного синостоза, приводит к недоразвитию верхней челюсти, гипоплазии орбит и двустороннему экзофтальму (рис. 19.7). Признаки повышения внутричерепного давления наблюдаются часто. Является преимущественно наследственным, но в 20% случаев возникает спорадически.

Синдром Апера - то же, что и синдром Крузона, но в сочетании с синдактилией II-IV пальцев кисти и укорочением рук. Часто сочетается с повышением внутричерепного давления. Большинство случаев являются спорадическими, только 5% носят наследственный характер.

19.1.3.1. ДИАГНОСТИКА

Диагностика не отличается от таковой при крани-осиностозе. Имеет значение выявление наследственных факторов.

19.1.3.2. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение - хирургическое; проводится с целью устранения синдрома внутричерепной гипертензии, дыхательных нарушений, экзофтальма, уменьшения косметического дефекта, в случае синдрома Апера - нормализации внутричерепного давления и дыхательных нарушений. Операция, часто многоэтапная, включает фронтоорбитальное выдвижение, перемещение верхней челюсти, пластику носа и при необходимости - другие косметические вмешательства.

Выполнение описанных реконструктивных операций требует использования специальных хирургических инструментов: пневмо- и электрокраниотомов, осциллирующих пил, фрез, пластин для фиксации костей и т.д. Определенную помощь в планировании и проведении таких вмешательств оказывает компьютерное моделирование. Операции целесообразно проводить в первые 3-4 мес жизни с целью предупреждения развития выраженной деформации черепа (а при признаках повышения внутричерепного давления - и раньше).

19.2. ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЧЕРЕПА И ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА (АНОМАЛИИ КРАНИОВЕРТЕБРАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА)

Выделяют 2 группы пороков развития структур данной области.

1. Приводящие к нестабильности - чрезмерному, патологическому смещению при движениях позвонков и черепа относительно друг друга. Поскольку в большинстве случаев нестабильность краниоверте-брального сочленения и шейного отдела позвоночника развивается вследствие приобретенных факторов (травмы, дегенеративного процесса), эти ситуации рассматриваются в соответствующих главах. В основном методом лечения врожденной и приобретенной нестабильности является формирование хирургическим путем костного блока в чрезмерно подвижном сегменте; в последнее время появилась возможность имплантации систем, устраняющих нестабильность при сохранности движений в пораженном сегменте.

2. Приводящие к деформации костных структур и сдавлению ствола мозга. Самый распространенный

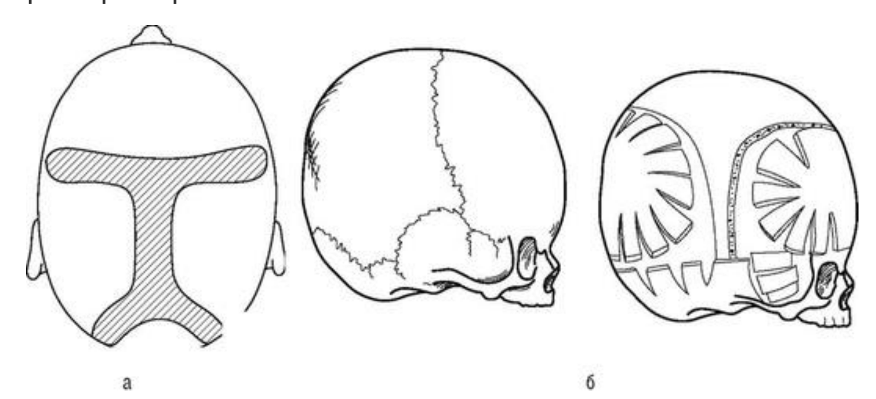


Рис. 19.6. Хирургическое лечение краниосиностоза: а - зона резекции кости в области преждевременно заросших швов при кра-ниосиностозе; б - вариант реконструктивного вмешательства при множественных синостозах (оксицефалии). Расщепление краев костных лоскутов позволяет изменить кривизну податливых костей детского черепа

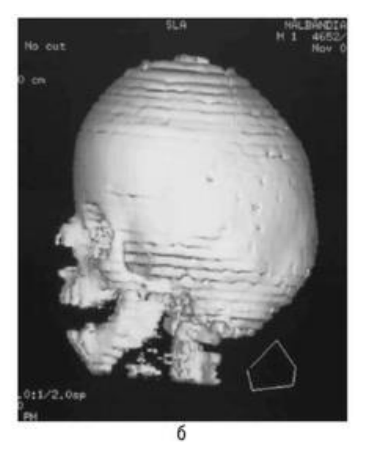


Рис. 19.7. Синдром Крузона: а - рентгенограмма черепа; б - компьютерная томограмма, SD-реконструкция

вид таких пороков развития - **базилярная импрессия,** аномалия развития костей основания черепа, приводящая к внедрению формирующих большое затылочное отверстие нижних отделов затылочной кости и ската, а также I позвонка и зубовидного отростка II шейного позвонка в полость черепа (рис. 19.8). Может сочетаться с *платибазией* - увеличением угла между базальными отделами передней части черепа и скатом до величины >105° (рис. 19.9, см. цв. вклейку). Платибазия медицинского значения не имеет, поскольку не приводит к появлению клинической симптоматики. Это антропологический термин.

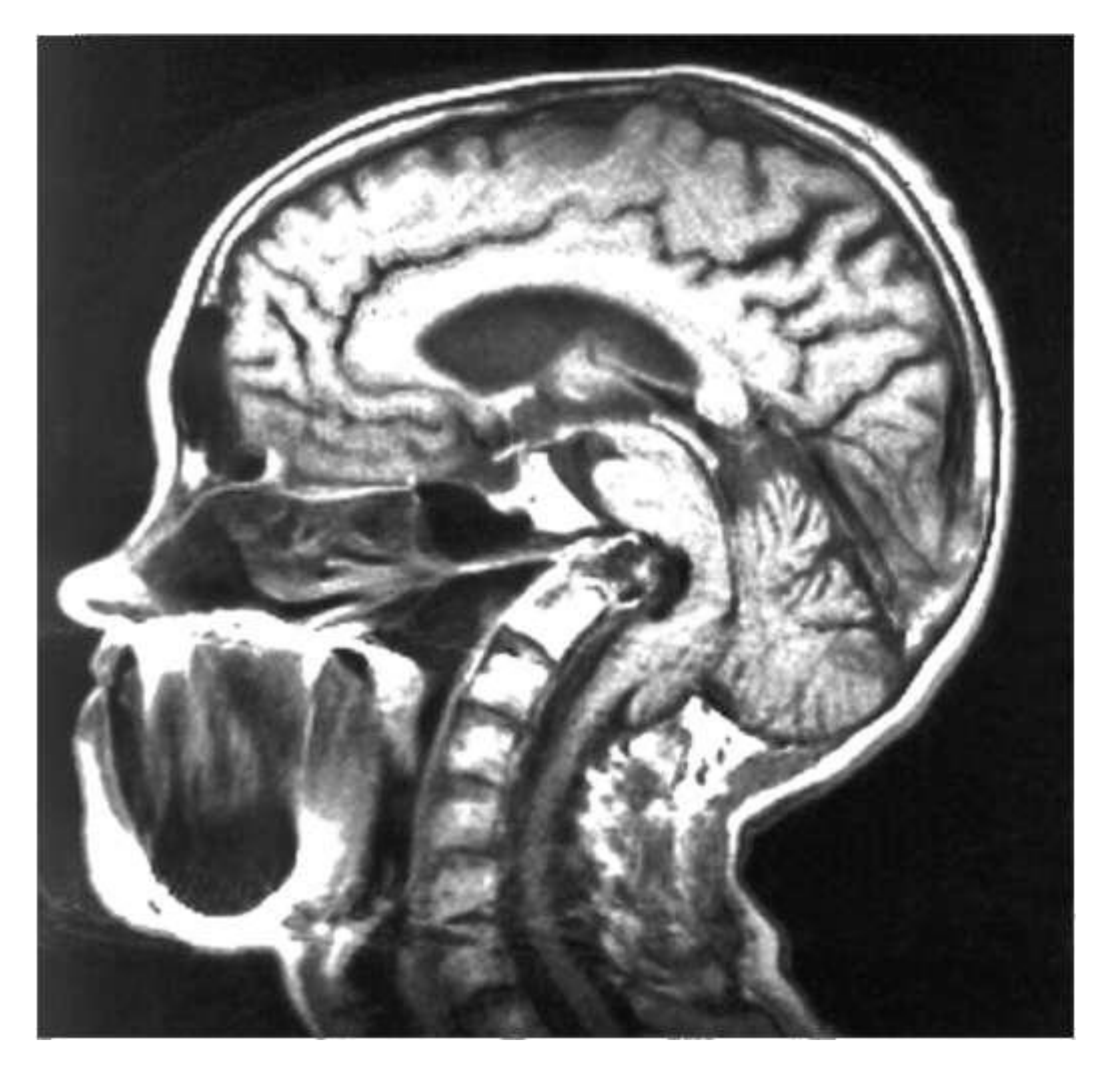


Рис. 19.8. Базилярная импрессия - внедрение в полость черепа нижних отделов ската, передних отделов I и зубовидного отростка II шейного позвонка (МРТ, Т1-взвешенное изображение)

19.2.1. Клиническая картина

Базилярная импрессия проявляется постепенно нарастающими осиплостью голоса, поперхиваниями при глотании, нарушениями статики, координации, походки, в дальнейшем присоединяются проводниковые нарушения движений (вплоть до тетрапареза или тетраплегии) и нарушения чувствительности. Парез мягкого нёба

проявляется храпом во сне. В далеко зашедшей стадии присоединяются нарушения дыхания.

19.2.2. Диагностика

Для распознавания базилярной импрессии выполняют трехмерную КТ и МРТ, возможно использование боковых краниограмм. На краниограммах или сагиттальных МРили КТ-томограммах определяют линию Чемберлена (прямую, соединяющую задний край твердого нёба с задним краем большого затылочного отверстия). В норме зубовидный отросток II шейного позвонка располагается ниже этой линии, при выраженной базилярной импрессии его значительная часть находится выше (рис. 19.10, см. цв. вклейку). Следствием этой костной аномалии могут быть перегиб и сдавление продолговатого мозга с развитием опасных для жизни больного симптомов (см. выше). Несмотря на врожденный характер аномалии, клинические симптомы обычно появляются в подростковом и даже взрослом возрасте.

19.2.3. Лечение

При появлении симптомов сдавления ствола мозга показано оперативное вмешательство. Наиболее оправдана в этих случаях резекция зубовидного отростка II шейного позвонка с использованием переднего (трансорального) или переднелатерального доступа. При грубой деформации иногда приходится дополнительно резецировать край ската (из трансорального доступа). При сочетанной деформации шейного отдела позвоночника вмешательство дополняется формированием костного блока между позвонками (спондилодезом) с использованием имплантируемой стабилизирующей системы.

19.3. ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ОБОЛОЧЕК ГОЛОВНОГО МОЗГА

Единственный имеющий клиническое значение изолированный порок развития оболочек мозга - формирование в паутинной (арахноидальной) оболочке клапана, приводящее к ее расслоению и формированию скопления ликвора между ее листками - ***арахноидальных кист*** (которые точнее было бы называть интраарахноидальными). Биомеханика образования арахноидальных кист довольно проста. При наличии врожденного дефекта арахноидальной оболочки во время систолы повышается внутричерепное давление, и ликвор поступает в щелевидный дефект. Во время диастолы при снижении внутричерепного давления имеющийся щелевидный клапан препятствует оттоку ликвора из полости кисты, что приводит к постоянному повышению давления в ее полости. Поскольку какой-то отток ликвора из полости кисты все-таки происходит, среднее давление в ее полости лишь незначительно превышает среднее внутричерепное, поэтому такие кисты если и увеличиваются, то медленно, и часто в течение многих лет не изменяются в размерах.

Чаще всего арахноидальные кисты располагаются в латеральной (сильвиевой) борозде (рис. 19.11).

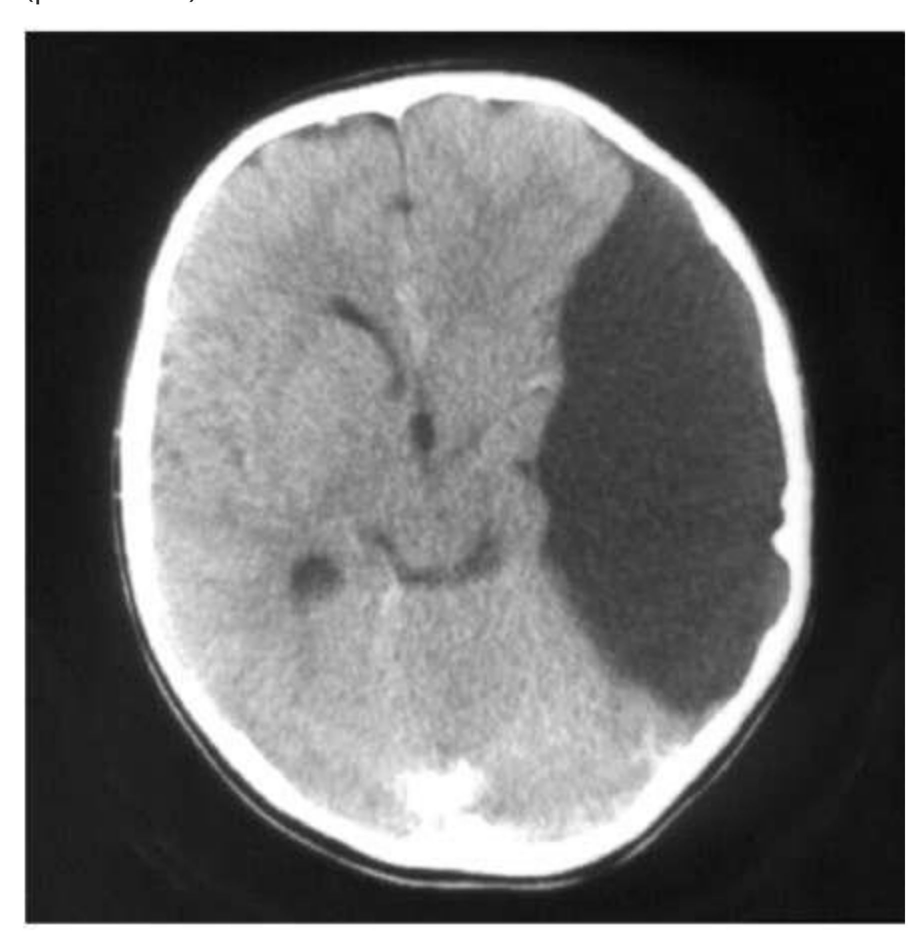


Рис. 19.11. Арахноидальная киста левой латеральной (сильвиевой) щели мозга: компьютерная томограмма, аксиальная проекция. Видны сдавление левого бокового желудочка, деформация левых отделов охватывающей цистерны за счет смещения

медиальных отделов левой височной доли (начинающегося латерального тенториального вклинения)

19.3.1. Клиническая картина

Нередко арахноидальные кисты являются бессимптомными и могут быть случайной находкой при МРТ или КТ. В меньшей части случаев они вызывают повышение внутричерепного давления, эпилептические приступы и очаговые неврологические симптомы.

19.3.2. Диагностика

Арахноидальные кисты легко диагностируются при МРТ или КТ, поскольку характеристика сигнала от их содержимого идентична таковой от ликвора. При анализе томограмм обращают внимание на степень дислокации мозговых структур, что имеет значение для определения показаний к операции.

19.3.3. Лечение

При случайно обнаруженных кистах показано динамическое наблюдение. При арахноидальных кистах, вызывающих внутричерепную гипертензию, эпилептические приступы и неврологическую симптоматику, производят хирургическое вмешательство.

Предложены разные варианты операций. Чаще всего создается соустье между кистой и цистернами основания черепа - фенестрация стенок кисты. С целью снижения вероятности рецидива кисты в сформированное отверстие часто устанавливают стент - перфорированный силиконовый катетер, который фиксируют к ТМО и проводят через полость кисты в цистерны основания мозга. Эта операция может выполняться как прямым, так и, при благоприятных анатомических предпосылках, эндоскопическим способом.

Реже, преимущественно при рецидиве кисты после фенестрации ее стенок, выполняют кистоперитоне-остомию (аналогично вентрикулоперитонеостомии), помещая проксимальный катетер в полость кисты. При этом обычно используют клапан низкого давления.

19.4. ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Стеноз сильвиева водопровода мозга является основной причиной врожденной гидроцефалии. Чаще он бывает врожденным (рис. 19.12), редко - приобретенным. Наследственные формы возникают вследствие рецессивного генного дефекта в Х-хромосоме. Врожденные формы в ряде случаев ассоциированы с аномалиями Киари, *spina bifida,* менингоцеле (см. ниже).

Морфологически истинный стеноз (сужение просвета водопровода мозга при отсутствии морфологических изменений его стенок и периакведуктального вещества) наблюдается очень редко. Чаще встречаются случаи полифуркации водопровода (последний представлен несколькими узкими каналами, часть из них заканчивается слепо), септ (перемычек) и пери-акведуктального глиоза, суживающих просвет водопровода мозга.

Клиническая картина, диагностика и лечение см. главу 18 «Гидроцефалия». Патогномоничных

клинических проявлений нет. Вмешательства непосредственно на водопроводе мозга при его стенозе (бужирование, стентирование) в настоящее время не проводят в связи с плохими результатами.

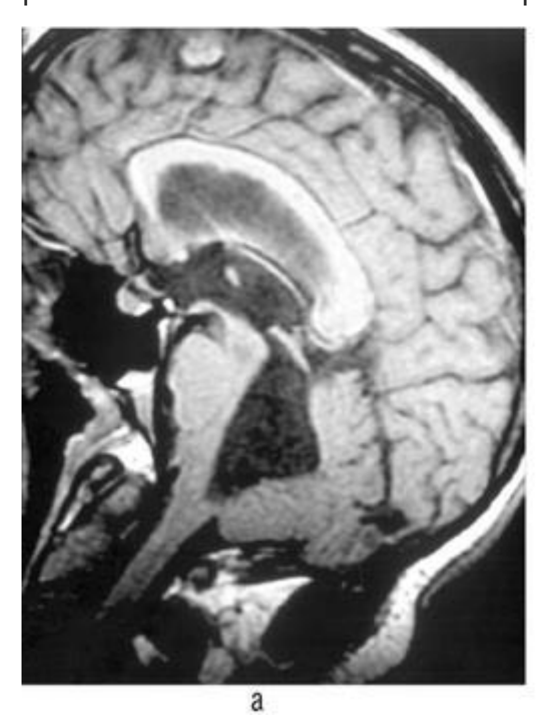
Рис. 19.12. Стеноз сильвиева водопровода. Магнитно-резонансная томограмма, Т1-взвешенное изображение. Боковые и III желудочки расширены, водопровод мозга сужен, IV желудочек не расширен

19.4.1. Синдром Денди-Уокера

Синдром Денди-Уокера включает 3 варианта. Первый и третий - гипоплазия или агенезия червя мозжечка и расширение большой цистерны мозга; хирургического лечения не требуют. Наиболее тяжелым является второй вариант - аномалия (или маль-формация) Денди-Уокера: атрезия отверстий Лушки и Мажанди в сочетании с гипоплазией червя мозжечка (вероятно, вторичной). В результате замкнутая дистально полость IV желудочка кистообразно расширяется, также (в 90% случаев) расширяются и все лежащие выше отделы желудочковой системы (водопровод мозга, III и боковые желудочки) (рис. 19.13). Примерно в 10% случаев гидроцефалия отсутствует; это те случаи, когда вследствие резко выраженной внутричерепной гипертензии происходит разрыв стенки кисты или дна III желудочка, и ликвороциркуляция спонтанно восстанавливается. Синдром Денди-Уокера может сочетаться с агенезией мозолистого тела (примерно 20% случаев), затылочным менингоэнцефалоцеле, *spina bifida,* сирингомиелией и другими уродствами развития, причем не только черепа и ЦНС, но и с кардиальными (незаращением боталлова протока, дефектами межжелудочковой перегородки, коарктацией аорты, декстрокардией и др.). Считается результатом цилиопатии - генетически обусловленной дисфункции внутриклеточных сигнальных путей.

19.4.1.1. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Характерны нарушения координации, походки, статики, при аномалии Денди-Уокера определяются признаки внутричерепной гипертензии. У некоторых больных развиваются эпилептические приступы, примерно у половины снижен интеллект.


а

б

Рис. 19.13. Аномалия Денди-Уокера. Магнитно-резонансная томограмма: а, б - Т1-взвешенное изображение. IV желудочек резко расширен

19.4.1.2. ДИАГНОСТИКА

Стандартом диагностики является МРТ, при которой обнаруживается описанная выше морфологическая картина. Поскольку патология врожденная, в большинстве случаев выявляется увеличение размеров задней черепной ямки.

19.4.1.3. ЛЕЧЕНИЕ

При наличии признаков повышения внутричерепного давления - только хирургическое. Производят иссечение стенок кисты и арахноидальных спаек с созданием сообщения с большой затылочной цистерной. Возможна установка местного стента. Альтернативой является эндоскопическая вентрикулостомия III желудочка. При нарушении резорбции ликвора операцию дополняют вентрикулоперитонеостомией.

19.4.2. Аномалии Киари (устаревшее название - Арнольда-Киари)

19.4.2.1. АНОМАЛИЯ КИАРИ 1-ГО ТИПА

Аномалия Киари 1-го типа - дистопия миндалин мозжечка, то есть опущение их в большое затылочное отверстие и позвоночный канал со сдавлением продолговатого и верхних отделов спинного мозга (рис. 19.14). При этом ствол мозга расположен обычно, черепные нервы не смещены, нет признаков нарушения их функции. Примерно в 50% случаев сочетается с сирингомиелией (см. ниже), реже - с закрытой гидроцефалией.

В основе аномалии Киари 1-го типа лежит нарушение ликвородинамики на уровне краниовертебраль-ного перехода. За счет дополнительных арахнои-дальных мембран и спаек выходящий из отверстия Мажанди ликвор равномерно не распределяется по внутричерепному и спинальному субарахноидальным пространствам, но направляется преимущественно вверх, интракраниально. При этом пульсовая волна ликвора оказывает давление на самые нижние отделы - миндалины мозжечка. Это приводит к затруднению венозного оттока, увеличению объема миндалин, их фиброзированию и постепенному смещению вниз. Соответственно нарушения ликвородинамики на уровне краниовертебрального перехода при этом усугубляются, возникает разобщение внутричерепного и спинального ликворных пространств, и из-за градиента давления увеличивается степень смещения миндалин мозжечка. Ликворная волна в нижних отделах IV желудочка в каждую систолу оказывает давление

Рис. 19.14. Аномалия Киари 1-го типа. Миндалины мозжечка опущены до II шейного позвонка: магнитно-резонансная томограмма, T2-взвешенное изображение

на слепое отверстие, и примерно у 50% больных лик-вор начинает поступать в центральный канал спинного мозга, приводя к возникновению сирингомиелии (см. ниже). Процесс развивается очень медленно, поэтому врожденная аномалия приводит к появлению первых клинических симптомов в среднем и иногда - в старшем возрасте.

Клиническая картина

Наиболее характерны боли в шейно-затылочной области, которые могут усиливаться при сгибании головы и натуживании. Возможны нарушения координации, статики и походки, дизартрия, спонтанный нистагм. При развитии сирингомиелии появляются характерные нарушения чувствительности и движений. Иногда развиваются гидроцефалия и признаки повышения внутричерепного давления. Средний возраст появления первых симптомов - около 40 лет, немного чаще страдают женщины.

Диагностика

Стандарт диагностики - МРТ без контрастного усиления. На МР-томограммах головы в сагиттальной плоскости выявляется смещение миндалин мозжечка книзу от нижнего края большого затылочного отверстия (степень дистопии с выраженностью клинической симптоматики не коррелирует). При МРТ спинного мозга может быть выявлена сирингомиелия (рис. 19.15).

Рис. 19.15. Аномалия Киари 1-го типа, сочетающаяся с сирин-гомиелией. Магнитно-резонансная томограмма, Т1-взвешенное изображение. Миндалины мозжечка опущены до позвонка $C_г$Центральный канал спинного мозга резко расширен, заполнен ликвором

Дифференциальную диагностику следует проводить с вторичной дислокацией миндалин мозжечка при повышении внутричерепного давления (вследствие опухоли, гематомы и т.д.) и с другими видами аномалии Киари (см. ниже).

Лечение

Если аномалия Киари 1-го типа является случайной находкой, осуществляется динамическое наблюдение за больным. При наличии клинических проявлений единственным эффективным способом лечения является хирургическое вмешательство. Наибольший эффект дает операция, выполненная в первые 2 года после появления клинических симптомов.

Под наркозом производят небольшой разрез кожи в шейно-затылочной области по средней линии, раздвигают мягкие ткани и широко резецируют край большого затылочного отверстия и заднюю дужку C_I Затем рассекают ТМО и производят свободную пластику образовавшегося дефекта лоскутом синтетической оболочки или

фасции. На этом операция заканчивается, рану зашивают наглухо. Такое вмешательство практически безопасно и в большинстве случаев приводит к быстрому регрессу симптомов. Прогноз благоприятный.

19.4.2.2. АНОМАЛИЯ КИАРИ 2-ГО ТИПА

Аномалия Киари 2-го типа - уродство развития, при котором весь ствол мозга (от моста до продолговатого мозга) и IV желудочек смещены каудально (рис. 19.16). Миндалины мозжечка могут занимать как нормальное положение, так и быть смещены каудально. В большинстве случаев наблюдается гидроцефалия, могут встречаться микрогирия, гипоплазия серповидного отростка, отсутствие прозрачной перегородки. Возможно развитие сиринго-миелии. У большинства больных аномалия Киари 2-го типа сочетается с миеломенингоцеле (см. ниже), аномалиями развития костей черепа и позвоночника (ассимиляцией атланта, сращением шейных позвонков друг с другом, базилярной импрессией).

Рис. 19.16. Аномалия Киари 2-го типа. МРТ, Т1-взвешенное изображение. Ствол мозга и мозжечок смещены каудально, IV желудочек сдавлен на уровне краниовертебрального перехода, почти не дифференцируется, также определяются спинномозговая грыжа на верхнегрудном уровне и сирингомиелия (ниже)

Клиническая картина

Для новорожденных характерны нарушения глотания, периоды апноэ, стридорозное дыхание вследствие паралича голосовых складок, аспирации, опи-стотонус или общая гипотония, спонтанный нистагм, слабый плач или его отсутствие, гипомимия или амимия. Если указанные симптомы выявляются сразу после рождения, прогноз плохой, обычно дети погибают в течение нескольких дней. Для детей более старшего возраста характерны в первую очередь нарушения глотания, фонации, слабость в руках. Чем больше возраст, в котором появились симптомы, тем лучше прогноз.

Диагностика

Стандарт диагностики - МРТ без контрастного усиления. На МР-томограммах верхнешейного отдела позвоночника выявляются Z-образный изгиб в области перехода смещенного каудально продолговатого мозга в спинной, гидроцефалия, костные аномалии и прочие указанные выше морфологические изменения.

МРТ спинного мозга подтверждает диагноз миело-менингоцеле.

Лечение

Новорожденных и грудных детей, как правило, не оперируют. В остальных случаях производят декомпрессию задней черепной ямки, резекцию дужек верхних шейных позвонков со свободной пластикой ТМО.

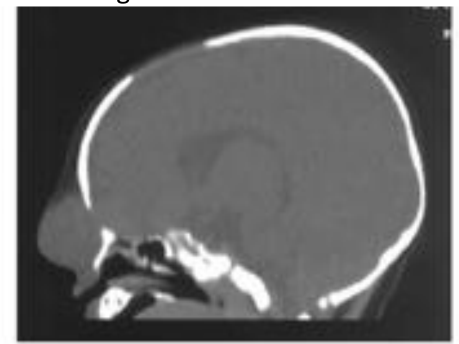
Прогноз определяется тяжестью поражения ствола головного мозга и выраженностью неврологического дефицита. В среднем хирургическое вмешательство обеспечивает улучшение или полный регресс симптомов у $^{2}/_{3}$ оперированных больных.

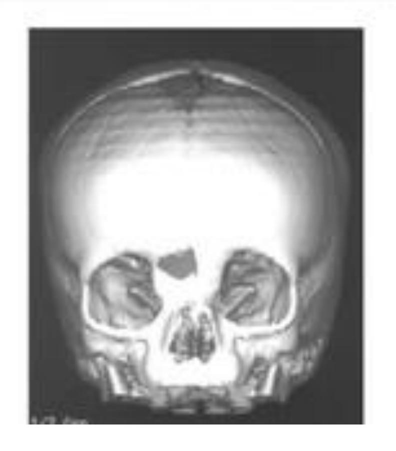
19.4.2.3. АНОМАЛИЯ КИАРИ 3-ГО ТИПА

Смещение всех структур задней черепной ямки, включая мозжечок, каудально. Обычно сочетается с затылочным энцефаломенингоцеле или с шейным миеломенингоцеле (см. ниже). Способов лечения не существует. Прогноз крайне неблагоприятный, патология несовместима с жизнью. К счастью, встречается крайне редко.

19.4.2.4. АНОМАЛИЯ КИАРИ 4-ГО ТИПА

Гипоплазия мозжечка без дислокации. Лечения не требует.





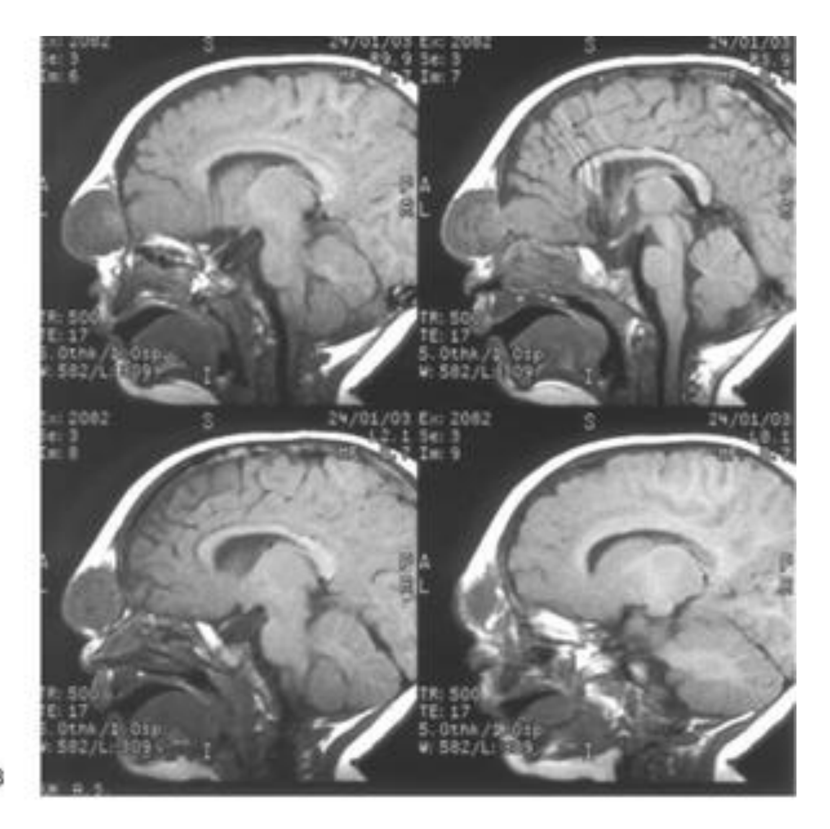


Рис. 19.18. Назоорбитальная мозговая грыжа (менингоэнцефалоцеле): а - компьютерная томография в костном режиме, видны грыжевые ворота (выше - большой родничок); б - компьютерная томография, SD-реконструкция костных структур, четко видна форма грыжевых ворот; в - магнитно-резонансная томография, Т1-взвешенные изображения. Мозговая ткань полюса правой лобной доли распространяется в грыжевой мешок через узкие ворота, функционального значения не имеет

19.4.3. Дефекты развития нервной трубки

19.4.3.1. МОЗГОВЫЕ ГРЫЖИ

К числу сравнительно часто встречающихся пороков развития относится незаращение костей черепа, вследствие чего в месте этих костных дефектов могут формироваться грыжевые выпячивания, содержащие оболочки и цереброспинальную жидкость (менинго-целе), в ряде случаев - и мозговое вещество (энцефа-ломенингоцеле). Крайним вариантом такого уродства является анэнцефалия - отсутствие кости и мягких покровов передних отделов головы, недоразвитие мозга с выбуханием в дефект его остатков - патология, не совместимая с жизнью.

Грыжевые выпячивания чаще располагаются в затылочной области *[затылочные грыжи* (рис. 19.17)*назоорбитальные грыжи* (рис. 19.18)]. Возможна и другая локализация энцефаломенингоцеле, в том числе в области основания черепа.

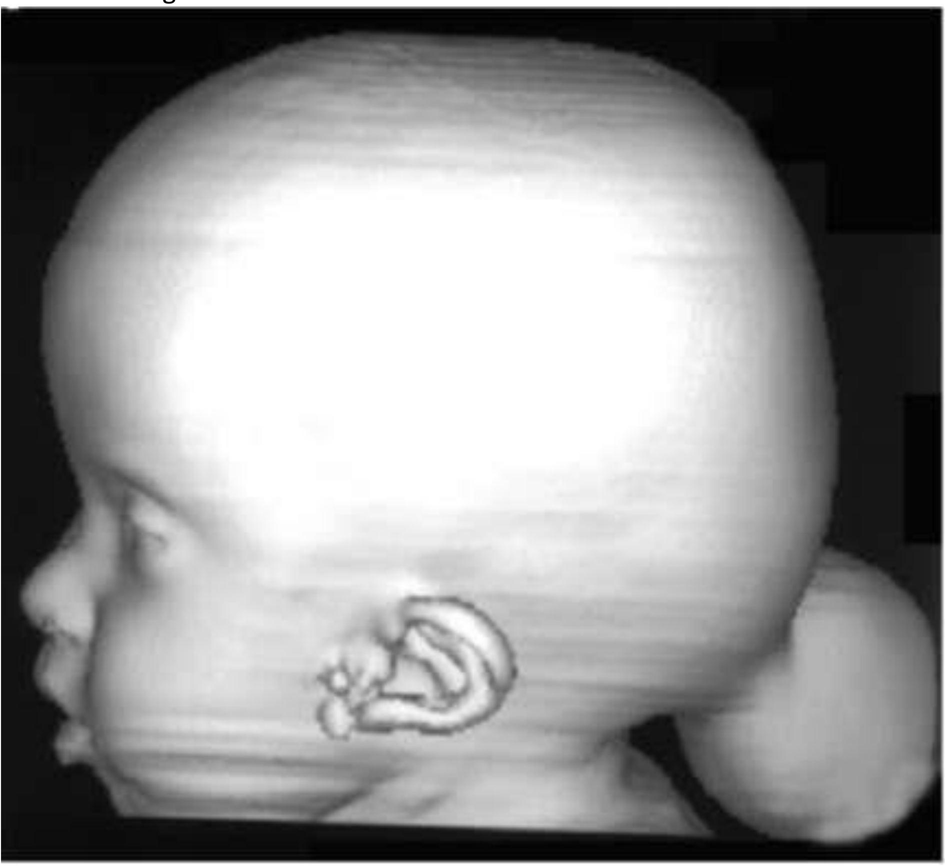


Рис. 19.17. Затылочная мозговая грыжа (энцефаломенингоцеле). Компьютерная томография, SD-реконструкция

Грыжевые выпячивания часто достигают больших размеров, кожа резко истончается, воспаляется, и возникает угроза разрыва грыжевого мешка и интра-краниального распространения инфекции (рис. 19.19, см. цв. вклейку).

Назоорбитальные грыжи нередко сочетаются с дефектами развития лицевого скелета, в частности с увеличением расстояния между глазницами (гипер-телоризм).

Лечение

Лечение только хирургическое. Операция заключается в выделении грыжевого мешка из мягких тканей и его иссечении. Важный этап операции - герметичное зашивание дефекта ТМО. Пластика костного дефекта в области грыжевых ворот на выпуклой поверхности черепа производится расщепленной аутокостью или ксенотрансплантатом; на основании черепа грыжевые ворота небольшого диаметра в некоторых случаях могут быть закрыты мягкими тканями (надкостницей, мышцей).

При сочетании назоорбитальной грыжи и гипер-телоризма выполняется сложная реконструктивная операция, включающая пластику костного дефекта и сближение глазниц (рис. 19.20).

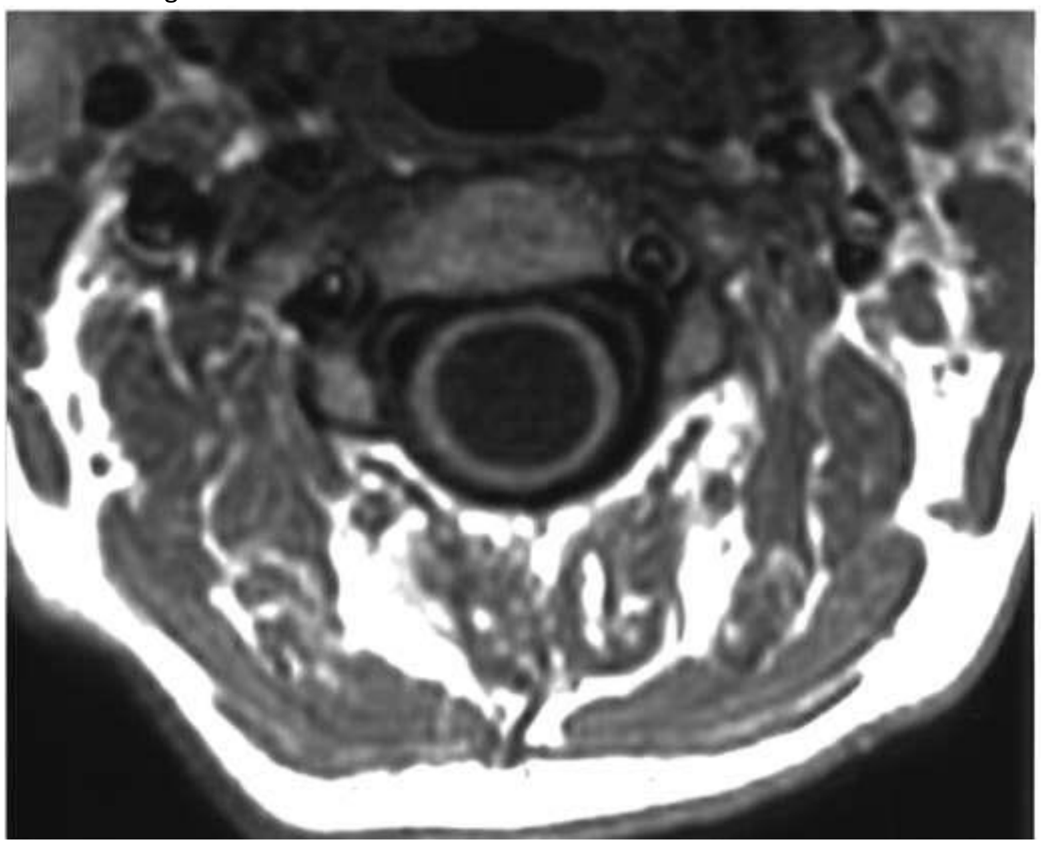


Рис. 19.20. Сирингомиелия. Центральный канал резко расширен, заполнен ликвором, спинной мозг сохранен в виде тонкой полоски по краям. МРТ, Т1-взвешенное изображение, аксиальная проекция

Затылочные мозговые грыжи могут содержать крупные синусы ТМО, что необходимо иметь в виду при хирургическом вмешательстве.

19.4.3.2. СИРИНГОМИЕЛИЯ

Сирингомиелия (от греч. *syrinx* - тростник, трубка + греч. *myelos* - мозг) - заболевание, характеризующееся образованием кистозных полостей в толще спинного мозга. Выделяют 2 основные нормы сирингомиелии - сообщающуюся и несообщающуюся. Вторая к порокам развития не относится, наблюдается при интрамедуллярных опухолях и СМТ по сторонам от зоны повреждения спинного мозга.

Сообщающаяся сирингомиелия представляет собой расширение центрального канала спинного мозга, который в нормальных условиях облитерируется. Главной причиной этой формы сирингомиелии является нарушение ликворообращения на уровне кранио-вертебрального перехода, приводящее к поступлению ликвора в спинномозговой канал (см. рис. 19.15). Сирингомиелия особенно часто наблюдается при таких уродствах развития, как аномалия Киари 1-го и 2-го типов и при аномалии Денди-Уокера (см. выше).

Кистозное расширение центрального канала иногда происходит и в оральном направлении, такая патология называется *сирингобульбией*.

Клиническая картина

Развитие заболевания медленное. Характерны в первую очередь нарушения температурной и болевой чувствительности при сохранности тактильной и суставно-мышечной. Такие нарушения называют синдромом центрального канала спинного мозга. Зона нарушений чувствительности подчас имеет вид куртки, но они могут быть и асимметричными, локализоваться в области груди, туловища, конечностей. Одно из характерных проявлений этих нарушений - ожоги в области нарушенной чувствительности, на которые больные часто не обращают внимания. Могут развиваться слабость в ногах и некоторые другие симптомы, обусловленные как сдавлением спинного мозга, так и проявлением других аномалий развития, часто сочетающихся с сирингомиелией.

Диагностика

Метод выбора - МРТ позвоночника и спинного мозга. Для дифференциальной диагностики между сирингомиелией и кистозной опухолью спинного мозга обязательно выполняют МРТ с контрастным усилением. Также обязательно производится МРТ головы с акцентом на состояние IV желудочка и краниовертебрального перехода. Если патологии на этом уровне не выявлено, проводят МРТ по специальным программам, позволяющим оценить ликвородина-мику.

Лечение

Единственный метод лечения сирингомиелии - операция, основная цель которой - устранить нарушения ликвороциркуляции на уровне краниоверте-брального перехода. При аномалии Денди-Уокера устраняют препятствия ликвороциркуляции на уровне IV желудочка, в остальных случаях (в том числе при нормальном положении миндалин мозжечка, но при верифицированных при МРТ нарушениях ликвороциркуляции) осуществляют декомпрессию кранио-вертебрального перехода, как при аномалии Киари 1-го типа.

В случаях отсутствия явных нарушений ликворо-динамики на уровне краниовертебрального перехода может применяться дренирование кист в субарахноидальное пространство спинного мозга. Дренирование сирингомиелитических полостей выполняют также при несообщающейся сирингомиелии.

19.4.4. Незаращение дужек позвонков *(spina bifida occulta)*

Скрытое (т.е. не приводящее к формированию грыжевого выпячивания) незаращение дужек позвонков - распространенный вариант развития позвоночника, встречается у 30% жителей развитых стран.

Само по себе это состояние не проявляется какими-либо симптомами и не является предметом лечения.

Может сочетаться с другими пороками развития - с синдромом фиксированного спинного мозга (укорочением и фиброзом конечной нити), расщеплением спинного мозга (диастематомиелия), липомой, дер-мальным синусом и некоторыми другими. Однако лечения требует не *spina bifida,* а именно сочетанная патология.

19.4.5. Спинномозговые грыжи

Спинномозговые грыжи встречаются у 1-2 из 1000 живых новорожденных. Частота их увеличивается во время войн, голода и экономических кризисов. Определенное значение имеет наследственность, механизм которой является, вероятно, многофакторным.

Спинномозговые грыжи возникают вследствие незаращения дужек позвонков и выпячивания через дефект содержимого позвоночного канала (оболочек, цереброспинальной жидкости, спинного мозга, его корешков). Чаще спинномозговые грыжи локализуются в пояснично-крестцовой области. Размеры спинномозговых грыж могут варьировать от небольших (см. рис. 19.16) до гигантских. При увеличении выбухания кожа над ним истончается, инфицируется. Возможен разрыв стенок грыжевого выпячивания с распространением инфекции по ликворным путям спинного и головного мозга.
У большинства больных спинномозговые грыжи сочетаются с гидроцефалией (чаще открытой) и аномалией Киари 2-го типа.

В зависимости от содержимого спинномозговой грыжи различают *менингоцеле,* при котором содержимым грыжевого выпячивания являются только оболочки спинного мозга и цереброспинальная жидкость, *менингорадикулоцеле,* если одновременно в грыжевом мешке находятся обычно спаянные со стенкой грыжевого выпячивания корешки спинномозговых нервов, и *миеломенингоцеле* - когда помимо вышеупомянутых в грыжевой мешок входит часть спинного мозга (естественно, с корешками, поэтому они в формулировке диагноза не упоминаются).

19.4.5.1. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При этой патологии обычно выявляются грубо выраженные симптомы поражения спинного мозга, приводящие к тяжелой инвалидизации. Для спинномозговых грыж наиболее характерны симптомы нарушения функции тазовых органов (недержание или задержка мочи и кала), которые могут сочетаться со слабостью и нарушением чувствительности в ногах.

19.4.5.2. ДИАГНОСТИКА

Диагностика основывается на данных физикаль-ного обследования. Характер грыжи (ее содержимое) выявляют при МРТ. Костные изменения лучше визуализируются при КТ.

19.4.5.3. ЛЕЧЕНИЕ

При спинномозговых грыжах показано хирургическое лечение. Основной целью его является предупреждение разрыва стенок грыжевого выпячивания и соответственно менингита. Поэтому операцию следует производить возможно раньше, оптимально - в первые сутки после рождения ребенка.

Грыжевое выпячивание выделяют из мягких тканей. При менингоцеле стенку рассекают, убеждаются в отсутствии в полости корешков и спинного мозга, затем оболочки ушивают в области грыжевых ворот. При менингорадикулоцеле его вскрывают вне фиксированных корешков (они просвечивают через истонченные мозговые оболочки). Корешки под микроскопом выделяют из сращений и перемещают в просвет позвоночного канала. После этого грыжевое выпячивание иссекают и последовательно производят пластику дефекта мягких тканей. При больших дефектах приходится перемещать мышцы и апоневроз из прилежащих областей для полноценного закрытия дефекта и предупреждения повторных выпячиваний.
В случае миеломенигоцеле препаровка должна быть исключительно осторожной, при опасности травмы спинного мозга ограничиваются паллиативным вмешательством.

При лечении спинномозговых грыж следует учитывать, что они часто сочетаются с открытой гидроцефалией, причем после иссечения грыжевого мешка степень внутричерепной гипертензии увеличивается. В этих случаях, помимо удаления грыжевого выпячивания, необходимо выполнение шунтирующей операции - вентрикулоперитонеостомии.

19.4.5.4. ПРОГНОЗ

Без лечения 70% детей со спинномозговыми грыжами погибают, в основном от инфекционных осложнений, из выживших половина являются глубокими инвалидами. При своевременном адекватном лечении выживают не менее 85%, инвалидизированы в той или иной степени большинство, нормальные тазовые функции сохраняются менее чем у 10%.

Диастематомиелия - раздвоение спинного мозга - может наблюдаться как на небольшом, так и на значительном протяжении. В щели между половинами спинного мозга могут находиться фиброзные перемычки, отростки ТМО, костные выросты (рис. 19.21). У больных часто отмечаются гипертрихоз кожи спины в зоне диастематомиелии и деформация стоп.

Клиническая картина - нарушение функции спинного мозга с уровня поражения. Выраженность симптомов может варьировать от минимальной до грубой, вызывающей тяжелую инвалидизацию.

Диагностика - МРТ спинного мозга, характер костных изменений может быть уточнен с помощью КТ.

Легение хирургическое - иссечение перемычек между половинами спинного мозга, удаление костных разрастаний, освобождение спинного мозга из спаек.

Синдром фиксированного спинного мозга (синдром укорочения конечной нити).Аномально низкое расположение нижних отделов спинного мозга (который в норме заканчивается между телами I и II поясничных позвонков) в сочетании с укорочением и утолщением конечной нити *(filum terminale).* Часто сочетается с миеломенингоцеле и спинальными интрадуральными липомами.

Рис. 19.21. Диастематомиелия на уровне позвонков Th_{IX}-L_{I}. КТ, 30-реконструкция в сагиттальной (а) и фронтальной (б) проекциях. Виден порок развития позвоночника и спинного мозга - костный выступ, приводящий к разделению спинного мозга на две половины

Клиническая картина. Наиболее характерными симптомами являются нарушения походки, чувствительности в ногах, повышение мышечного тонуса в ногах, мышечная атрофия, укорочение ног, нарушение тазовых функций, боли в спине и в ногах, кифоз или сколиоз. Практически во всех случаях выявляется незаращение дужек поясничных или крестцовых позвонков. Проявления заболевания возникают в детстве, в периоды ускоренного роста.

Диагностика. Стандарт диагностики - МРТ, при которой выявляют низкое (ниже II поясничного позвонка) расположение конуса спинного мозга и утолщение конечной нити (в норме ее диаметр не превышает 1 мм).

Лечение хирургическое. Выполняют ламинoто-мию или небольшую ламинэктомию, идентифицируют (визуально и электрофизиологически) конечную нить и пересекают ее. Операция обычно приводит к уменьшению или прекращению болей, улучшению силы в ногах, походки; нарушения тазовых функций регрессируют в меньшей степени.

Внутричерепные и спинальные липомы возникают вследствие нарушения нормальной закладки мозговых оболочек, не являются истинными опухолями, могут содержать выраженный сосудистый *(ангиолипома)* и фиброзный компонент *(фибролипома).* При спинальной, наиболее частой, локализации обычно сочетаются с синдромом фиксированного спинного мозга (см. выше).

Клиническая картина. Самое частое проявление - подкожное опухолевидное образование, связанное с позвоночником. У 30% больных выявляются нарушения тазовых функций, у 10% - нарушения движений и чувствительности в ногах, деформация стоп. При внутричерепной локализации характерны эпилептические приступы. Заболевание обычно проявляется в период полового созревания.
Диагностика. Метод выбора - МРТ, при которой выявляется патологическая ткань с теми же характеристиками, что и подкожная жировая клетчатка.

Лечение. При отсутствии клинической симптоматики показано наблюдение. В клинически проявляющихся случаях образование удаляют. Поскольку липомы практически всегда спаяны с головным или спинным мозгом, их радикальное удаление часто бывает невозможным. Тем не менее и при частичном удалении эти образования обычно не прогрессируют.

Спинальный дермальный синус - щелевидная инвагинация кожи спины в дефект позвонков (чаще - копчика) или в межпозвонковый промежуток.

Клиническая картина. Сам по себе дермальный синус проявляется только косметическим дефектом. Однако очищение полости от слущенного эпителия, сала и т.д. затруднено, что приводит к воспалению. При глубинном расположении дермального синуса возможно проникновение инфекции в ликворные пространства с развитием менингита.

Диагностика. Осмотр, пальпация, МРТ.

Лечение. У новорожденных при локализации дер-мального синуса в области копчика возможно динамическое наблюдение, в ряде случаев по мере развития ребенка синус исчезает. Кроме того, копчиковый дермальный синус обычно заканчивается в отдалении от ТМО, и при его воспалении риск развития менингита невелик. Соответственно, показанием к операции при копчиковом дермальном синусе является его воспаление.

Во всех остальных случаях (то есть при локализации патологии выше копчика) показано хирургическое вмешательство - иссечение дермального синуса. Результаты операции

намного лучше, если она проводилась до развития инфекционных осложнений (оптимально - в 1-ю неделю жизни).

Эпидермоидные и дермоидные кисты образуются за счет инвагинации эпидермиса или дермы в полость черепа или спинномозгового канала в процессе внутриутробного развития. По причине сходства принципов диагностики и лечения рассматриваются в главе «Опухоли ЦНС».

Нарушения развития головного мозга - уменьшение объема мозга и соответственно черепа *(микроцефалия),* отсутствие частей мозга *(гидранцефалия),* нарушения строения извилин*(лиссэнцефалия, пахи-гирия, олигомикрогирия),* увеличение объема мозга *(макроэнцефалия),*расщелины мозга *(шизэнцефалия),* недоразвитие или отсутствие *(агенезия)* мозолистого тела, гипоплазия мозжечка - хирургического лечения не требуют.

Единственным видом нарушения развития мозга, при котором возможно хирургическое вмешательство, является *нейрональная гетеротопия* - очаг серого вещества в толще белого. Может располагаться вблизи коры, повторять рисунок борозды, локализоваться в глубинных отделах полушария (рис. 19.22). При локализации в подкорковых структурах может стать причиной синдрома преждевременного полового развития.

Основным проявлением нейрональной гетерото-пии являются эпилептические приступы. При неэффективности противосудорожной терапии возможна резекция патологического очага.

Краниопагия. К числу наиболее редких и опасных врожденных уродств относится краниопагия - срастание двух близнецов головами. Разделение краниопагов относится к числу наиболее сложных нейрохирургических вмешательств, включающих разделение мозга обоих младенцев, кровоснабжающих их сосудов, ТМО, кожных покровов и осуществление сложных реконструктивных операций для замещения неизбежных при разделении близнецов костных дефектов и дефектов мягких тканей. В литературе описаны десятки операций по разделению краниопа-гов, эти вмешательства, к сожалению, нередко заканчиваются гибелью одного или обоих младенцев.

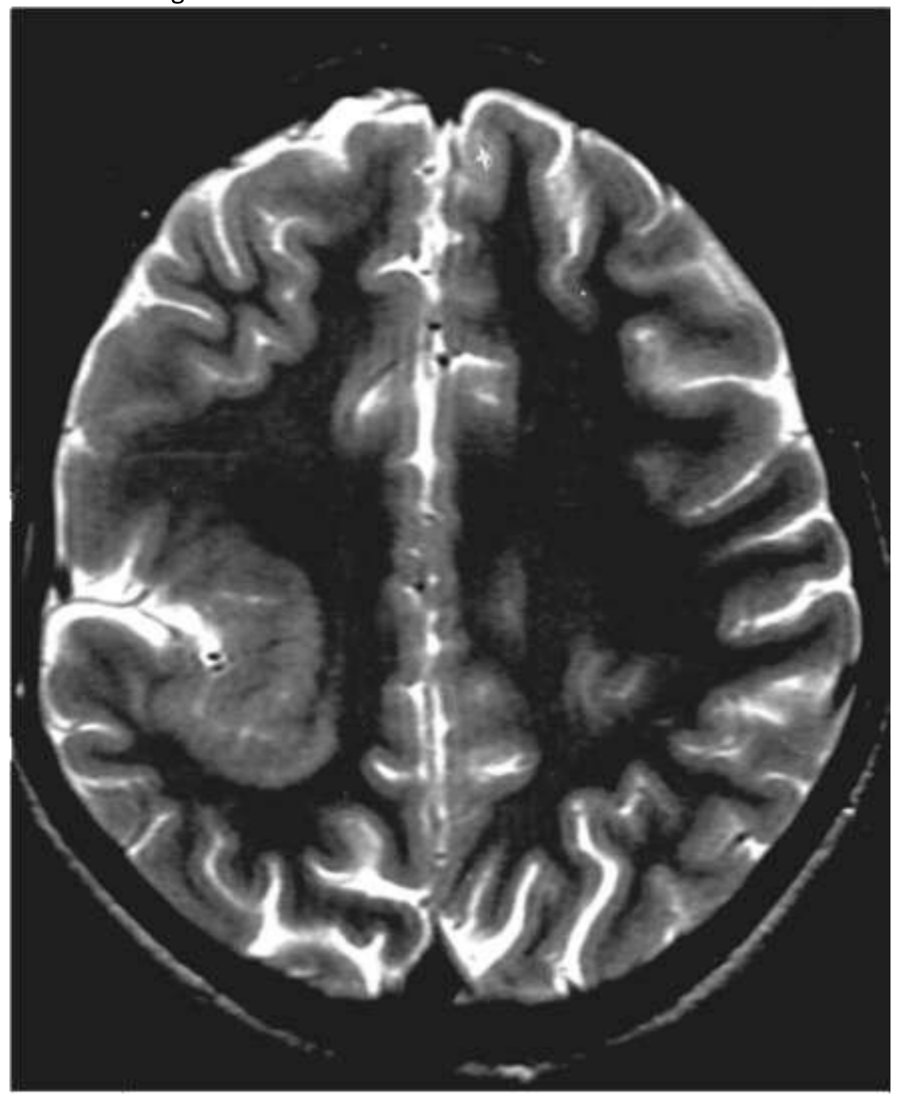


Рис. 19.22. Нейрональная гетеротопия. МРТ, Т2-взвешенное изображение. В глубине правой теменной доли в окружности борозды выявляется зона неправильно сформированного серого вещества

На рис. 19.23 (см. цв. вклейку) приведены кранио-грамма и фотографии двух девочек-краниопагов до и после их успешного разделения.

Глава 20. Первичные головные боли

В.В. Осипова, Г.Р. Табеева, А.В. Сергеев, И.Ю. Ковалева

20.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ

ГБ - одна из наиболее частых жалоб, с которой сталкиваются неврологи и врачи общей практики. Результаты исследования Глобального бремени заболеваний (GBD 2010) показали, что по показателю «сумма лет, прожитых с заболеванием» ГБ в целом занимают 4-е место после боли в спине, депрессивного расстройства и железодефицитной анемии. По данным популяционного исследования, проведенного в 2009-2011 гг. с помощью подворного опроса в 35 городах и девяти сельских районах России, ГБ, «не связанные с лихорадкой, похмельным синдромом, простудными заболеваниями или травмой головы» и возникающие хотя бы один раз за год, предшествующий исследованию, отмечали 63% опрошенных.

В соответствии с последним, третьим, изданием Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной и лицевой болью (Международная классификация головных болей, МКГБ-3 бета, 2013 г.) головные боли подразделяются на **первичные** (не связанные с органическими поражениями головного мозга или других структур, расположенных в области головы и шеи), **вторичные** (когда удается выявить органическую причину боли - причинное заболевание), а также болевые **краниальные невропатии** и **лицевые боли** (табл. 20.1).

По данным многочисленных эпидемиологических исследований, в популяции преобладают первичные формы ГБ (95-98%), со вторичными врачам приходится сталкиваться весьма редко (не более 2-5% всех случаев цефалгий).

20.2. МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ

МКГБ содержит диагностические критерии всех известных форм ГБ и является универсальным для всех стран мира инструментом диагностики цефалгий. С полной англоязычной версией МКГБ-3 бета 2013 г. можно ознакомиться на сайте Международного общества головной боли www.ihs-headache.org, с русскоязычной версией МКГБ-2 - на сайтах Российского общества по изучению головной боли (РОИГБ) www.headache-society.ru и Российского общества по изучению боли (РОИБ) www.painrussia.ru.

Таблица 20.1. Оглавление Международной классификации головной боли (3-е издание, бета-версия, 2013)

Часть I. Первичные головные боли
Мигрень
Головная боль напряжения (ГБН)
Тригеминальные вегетативные цефалгии (ТВЦ)

Другие первичные головные боли
Часть II. Вторичные головные боли
Головные боли, связанные с травмой головы и/или шеи
Головные боли, связанные с сосудистыми поражениями черепа и шейного отдела позвоночника
Головные боли, связанные с несосудистыми внутричерепными поражениями
Головные боли, связанные с различными веществами или их отменой
Головные боли, связанные с инфекциями

Окончание табл. 20.1

Головные боли, связанные с нарушениями гомеостаза
Головные и лицевые боли, связанные с нарушением структур черепа, шеи, глаз, ушей, носовой полости, пазух, зубов, ротовой полости или других структур черепа и лица
Головные боли, связанные с психическими заболеваниями **Часть III. Болевые краниальные невропатии, другие лицевые и головные боли**
Болевые краниальные невропатии и другие лицевые боли Другие головные боли

20.3. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Диагностика первичных цефалгий является клинической, то есть основывается на жалобах (характеристики болевого синдрома), данных анамнеза, семейного анамнеза и объективного осмотра пациента (неврологический и соматический статус). Основа диагностики первичной ГБ - тщательный расспрос пациента. Перечень вопросов представлен в табл. 20.2.

Таблица 20.2. План расспроса пациента с жалобой на головную боль

Сколько типов ГБ наблюдается у пациента?* Поскольку один пациент может иметь несколько типов ГБ, следует расспросить о каждом из них. Для каждого типа ГБ жалобы и анамнез собираются отдельно	
Анамнез ГБ и временные характеристики ГБ	Как давно началась ГБ? Что заставило пациента обратиться к врачу именно сейчас? Чем отличается ГБ в начале заболевания и в последнее время (последние 3-6 мес)? Наследственный анамнез (похожие ГБ у родственников). Периоды жизни, когда ГБ ухудшалась/ улучшалась (например, беременность, прием гормонов, период стресса, изменение цикла «сон-бодрствование», смена часовых поясов и др.)
Частота и продолжитель-ность ГБ	Как часто возникает ГБ и какое она имеет распределение по времени (эпизодическая, частая, очень частая, ежедневная
	и/или постоянная)? Число болевых дней в месяц (менее или более 15)? Как долго длится эпизод ГБ (секунды, минуты, часы, дни, постоянный характер)?
Характер ГБ	Какова интенсивность ГБ? (можно использовать 10-балльную визуальную аналоговую шкалу боли или 4-балльную (1 - слабая, 2 - умеренная, 3 - сильная, 4 - чрезвычайно сильная). Характер и качество ГБ [пульсирующая, сжимающая («каска», «обруч»), распирающая, колющая, взрывная/громоподобная и др.]. Локализация (лобно-височная, орбитальная, теменная, шейно-затылочная, лицевая и др.), сторона (односторонняя/ диффузная, чередование сторон) и распространение (иррадиация) ГБ. Предвестники ГБ (продром) и состояние после ГБ (постдром).

Окончание табл. 20.2

	Сопутствующие симптомы, наличие симптомов, непосредственно предшествующих ГБ (аура)

Причины и провокаторы ГБ	Предрасполагающие и/или провоцирующие факторы. Факторы, усугубляющие и облегчающие ГБ. Периоды жизни, во время которых отмечалось ухудшение или облегчение течения ГБ (пубертат, период стресса, беременность, климакс и т.д.)
Влияние ГБ на качество жизни и работоспособность пациента	Насколько сильно ограничена или затруднена повседневная активность/работоспособность пациента в связи с ГБ? Поведение и действия пациента во время эпизода ГБ; приемы для уменьшения ГБ
Состояние между приступами ГБ	Каково самочувствие пациента вне болевых эпизодов (нормальное или нарушено, степень нарушения качества жизни, наличие сопутствующих (коморбидных) расстройств, других болевых синдромов и неболевых жалоб. Эмоциональное состояние (депрессия, тревога, панические эпизоды, страх повторения приступов или возможных серьезных заболеваний)
«Фармакологическое» интервью (лечение, применяемое в прошлом и в настоящее время для купирования и профилактики ГБ)	Как часто на протяжении последних месяцев пациент принимает обезболивающие препараты [названия и состав препаратов, путь введения, кратность приема и число доз обезболивающих в неделю/ месяц (выявление лек. абузуса), эффект и зависимость от лечения]? Какие медикаментозные и нелекарственные средства и методы пациент использовал в прошлом для лечения ГБ (курсовое профилактическое лечение, купирование болевых эпизодов, их эффективность)?

* Если у пациента имеется несколько типов ГБ (2 первичных, первичная + вторичная), все они должны быть вынесены в диагноз. *Примеры*. 1. (две первичные формы) Мигрень с аурой. Эпизодическая головная боль напряжения (ЭГБН) с дисфункцией перикраниальных мышц. 2. (первичная + вторичная формы) Хроническая мигрень без ауры. ЛИГБ (комбинированные анальгетики). 3. (две вторичные формы) Цервикогенная ГБ. ГБ, связанная с глаукомой.

При наличии нескольких типов ГБ для уточнения их природы можно предложить пациенту ведение**дневника ГБ,** который поможет ему научиться отличать один тип ГБ от другого. Врачу такой дневник облегчит постановку диагноза и объективную оценку количества обезболивающих препаратов, используемых пациентом, то есть поможет выявить лекарственный абузус.

20.4. ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

У подавляющего большинства пациентов с первичными цефалгиями при осмотре не выявляют никаких неврологических симптомов. Лишь приступ пучковой ГБ сопровождается яркими вегетативными проявлениями: слезотечением, ринореей, потливостью, возможны птоз и миоз на стороне боли. У пациентов с мигренью и ГБН при пальпации нередко обнаруживается напряжение и болезненность при пальпации перикраниальных мышц (височных, жевательных, трапециевидных, мышц задней поверхности шеи), поведенческие признаки повышенной тревожности, снижения настроения, вегетативные проявления (гипервентиляция, гипергидроз, феномен Рейно).

20.5. ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При первичных цефалгиях большинство традиционных методов исследования (ЭЭГ, рентгенография черепа, УЗДГ/ДС/ТКДГ сосудов головы и шеи, методы

нейровизуализации - КТ и МРТ, консультации специалистов) оказываются неинформативными, поэтому проведение их нецелесообразно. Возможные выявленные изменения имеют неспецифический характер и не указывают на причину ГБ. Примерами таких изменений могут быть: при ТКДГ и дуплексном сканировании сосудов головного мозга - признаки нарушения венозного оттока, снижение скорости кровотока в бассейнах некоторых артерий, «спондилоген-ное влияние» на кровоток в позвоночных артериях; на рентгенограммах шейного отдела позвоночника - дистрофические и деформационные изменения; на ЭЭГ - признаки дисфункции срединных структур.

У многих пациентов с мигренью при МРТ обнаруживаются единичные или множественные гиперинтенсивные очаги в белом веществе полушарий головного мозга, обусловленные преходящей гипоперфузией во время приступа мигрени. Эти МРТ-изменения нередко ошибочно трактуются как признаки демиелини-зирующего заболевания или «сосудистой» энцефалопатии и приводят к установлению неправильных диагнозов вместо диагноза «мигрень».

Дополнительные инструментальные исследования должны проводиться только при наличии показаний, главное из которых - подозрение на вторичный характер ГБ (табл. 20.3).

Таблица 20.3. Показания к дополнительным исследованиям у пациентов с жалобой на головную боль

1. Сомнения в вероятном клиническом диагнозе первичной формы ГБ (нетипичные жалобы или течение ГБ, невыполнение более одного критерия первичной цефалгии).
2. Выполнение диагностических критериев вторичной ГБ, то есть доказано наличие заболевания, являющегося причиной ГБ (табл. 20.4).
3. Наличие одного или более «сигналов опасности» (табл. 20.5).
4. Требование пациента или его родственников

Таблица 20.4. Диагностические критерии вторичных цефалгий (МКГБ-3 бета, 2013)

А. Любая ГБ, отвечающая критерию С.
В. Диагностировано заболевание/расстройство, которое,
по научным данным, может быть причиной ГБ **(причинное заболевание).**
С. Свидетельство связи ГБ и этого заболевания/расстрой-ства подтверждено как минимум двумя из нижеперечислен-ных критериев:
• возникновение ГБ по времени совпадает с началом заболевания, предположительно являющегося причиной ГБ;
• один или более из нижеперечисленных критериев:
- ГБ явно ухудшается вместе с ухудшением течения причинного заболевания;
- ГБ явно улучшается вместе с улучшением течения причинного заболевания;
• ГБ имеет характеристики, типичные для причинного забо-левания;
• установлены другие свидетельства причинной связи ГБ и другого заболевания

Источник KingMed

Таблица 20.5. «Сигналы опасности» и некоторые их возможные причины у пациентов с головными болями

Настораживающий симптом/признак	Возможная причина
Внезапное появление сильной «громоподобной» ГБ	Субарахноидальное кровоизлияние
ГБ с атипичной аурой (продолжительностью более 1 ч или с симптомами слабости в конечностях)	ТИА или инсульт
Аура без цефалгии у пациента без предшествующего анамнеза мигрени	ТИА или инсульт
Аура, впервые возникшая на фоне приема гормональных контрацептивов	Риск инсульта
Впервые возникшая ГБ у пациента старше 50 лет	Височный артериит
Впервые возникшая ГБ у ребенка	Внутричерепная опухоль
Цефалгия, прогрессивно нарастающая на протяжении нескольких недель, месяцев	Прогрессирующий объемный процесс
Усиление ГБ при перемене положения головы или нагрузках, связанных с повышением ВЧД (физическое напряжение, кашель, натуживание, чихание)	Внутричерепная опухоль
Впервые возникшая ГБ у пациента с онкологическим процессом, ВИЧ-инфекцией или иммунодефицитным состоянием в анамнезе	
Другие сигналы опасности: изменения в сфере сознания (оглушенность, спутанность или потеря памяти), присутствие фокальных неврологических знаков или симптомов системного заболевания (лихорадка, артралгии, миалгии), внезапное возникновение новой, необычной для пациента ГБ	

20.6. КОМОРБИДНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ЦЕФАЛГИЯХ

Первичные ГБ (в первую очередь мигрень и ГБН) нередко сочетаются с *коморбидными нарушениями* (КН) - заболеваниями/состояниями, которые встречаются при этих ГБ чаще, чем в общей популяции, и имеют с ними некоторые общие этиологические или патогенетические механизмы. КН в значительной степени утяжеляют течение ГБ и приводят к выраженному ухудшению качества жизни. К таким нарушениям относят депрессию и тревогу, психовегетативные расстройства (например, панические атаки), нарушение ночного сна, другие болевые синдромы, напряжение и болезненность перикраниальных мышц и др. К специфическим КН при мигрени относят мигренозный инсульт, эпилепсию, синдром Рейно, эссенциальный тремор, пролапс митрального клапана. Лечение КН - одна из целей профилактической терапии мигреней и ГБН.

20.7. ХРОНИЧЕСКИЕ ЦЕФАЛГИИ. ФАКТОРЫ ХРОНИЗАЦИИ

У ряда больных с годами происходит трансформация эпизодических цефалгий в хронические. Для обозначения очень частых ГБ введено понятие *хронической ежедневной (или почти ежедневной) головной боли,* когда частота болевых эпизодов составляет 15 и более дней в месяц на протяжении трех месяцев. Хроническая ежедневная головная боль - не самостоятельная нозологическая форма, а синдром, включающий различные первичные и вторичные цефалгии. Среди первичных форм хронической ежедневной головной боли наибольшую распространенность имеют хроническая мигрень (ХМ - 65-75%) и хроническая ГБН (ХГБН - 30-40%), меньшее распространение имеют хроническая кластерная ГБ, гемикрания континуа и новая ежедневная персистирующая ГБ (НЕПГБ).

Трансформация эпизодических ГБ в хронические происходит под действием *факторов хронизации* (табл. 20.6).

Источник KingMed

Таблица 20.6. Факторы риска хронизации первичных головных болей

• Женский пол.
• Значительная частота болевых эпизодов в начале заболе-вания (>3/мес).
• Психические нарушения (депрессия, тревога).
• Хронический эмоциональный стресс/стрессовые жизнен-ные события.
• Особенности личности пациента и несовершенные стратегии преодоления боли.
• Злоупотребление анальгетиками (лекарственный абузус).
• Напряжение перикраниальных мышц.
• Другие болевые синдромы.
• Нарушение сна/апноэ во сне.
• Избыточное употребление кофеина.
• Травма головы/шеи.
• Ожирение

20.8. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ЦЕФАЛГИЯМИ

Основные принципы ведения пациентов с первичными ГБ включают:

1) правильную и своевременную постановку диагноза, при необходимости - исключение симптоматической природы ГБ;

2) разъяснение пациенту причины и механизмов его ГБ; подбадривание и формирование реалистичных ожиданий от лечения;

4) выявление и избегание провоцирующих факторов;

5) подбор лечения (медикаментозного и немедикаментозного) с учетом КН и факторов хронизации ГБ.

Лечение первичных форм ГБ должно начинаться с *поведенческой терапии,* которая включает разъяснение пациенту следующих положений:

• доброкачественной природы ГБ и механизмов ее возникновения, разубеждение в наличии органической причины ГБ (заболевания головного

мозга и патологии других структур, расположенных в области головы и шеи);

• неинформативности/нецелесообразности проведения дополнительных исследований (при отсутствии подозрения на симптоматический характер ГБ);

• роли провоцирующих факторов и необходимости их избегать;

• целесообразности и механизмов действия назначаемых препаратов (особенно антидепрессантов и антиконвульсантов, к которым у пациентов часто имеется предубеждение) и немедикаментозных методов;

• значения факторов хронизации ГБ (в первую очередь злоупотребления обезболивающими препаратами, эмоционального стресса и таких психических нарушений, как депрессия и тревожные расстройства);

• значения и необходимости лечения КН.

ПРОГНОЗ

У большинства пациентов с первичными ГБ своевременная и правильная поведенческая терапия, эффективное купирование болевых приступов и адекватное профилактическое лечение уже через 2-3 мес позволяют существенно снизить число дней с ГБ, употребление обезболивающих препаратов, выраженность комор-бидных нарушений и улучшить качество жизни.
После назначения лечения пациенты должны находиться под наблюдением врача на протяжении 4-12 мес (в зависимости от тяжести течения ГБ). Повторные визиты для контроля эффективности терапии и подбадривания пациента должны проводиться 1 раз в 2-3 мес; допустимы «телефонные» визиты.

Хронические формы ГБ, особенно сочетающиеся с ЛИГБ, имеют менее благоприятный прогноз в связи с риском возврата абузуса. Для предотвращения ухудшения течения первичных цефалгий важными моментами являются модификация образа жизни пациента, исключение по возможности факторов, провоцирующих приступы и факторов хронизации ГБ, обучение психологической релаксации и другим приемам преодоления стрессов, контроль приема обезболивающих препаратов, соблюдение необходимой продолжительности профилактической терапии.

Ниже подробно рассматриваются первичные цефалгии [мигрень, ГБН, ТВЦ (в первую очередь, кластерная, или пучковая, ГБ)], а также приведены диагностические критерии других более редких первичных форм. Особое внимание уделено одной из форм доброкачественной вторичной ГБ -**лекарственно индуцированной, или абузусной ГБ,** нередко сопутствующей мигрени и ГБН.

20.9. МИГРЕНЬ

20.9.1. Определение и эпидемиология

Мигрень - первичная эпизодическая форма ГБ, проявляющаяся интенсивными, чаще односторонними приступообразными головными болями, а также различным сочетанием неврологических, желудочно-кишечных и вегетативных проявлений. ВОЗ включила мигрень в список 19 заболеваний, в наибольшей степени нарушающих социальную адаптацию пациентов.

Мигрень занимает второе место по частоте после ГБН. Ее распространенность колеблется у женщин от 11 до 25%, у мужчин - от 4 до 10%. По данным российского популяционного исследования, распространенность мигрени в России за один год

составила 20,8%, что существенно превышает мировые показатели. Обычно впервые мигрень проявляется в возрасте от 10 до 20 лет. Перед пубертатом распространенность мигрени выше у мальчиков, затем она быстрее увеличивается у девочек и остается значительно выше у женщин, чем у мужчин, даже после 50 лет. В возрасте 35-45 лет частота и интенсивность мигренозных приступов достигают максимума, после 55-60 лет у большинства больных мигрень прекращается. В то же время у некоторых пациентов типичные приступы мигрени могут сохраняться и после 60 лет. У 60-70% пациентов заболевание имеет наследственный характер.

20.9.2. Этиология. Механизм приступа мигрени

Этиология и патогенез мигрени имеют комплексный характер (рис. 20.1). Среди основных механизмов обсуждаются генетические, нейрохимические и нейрогенные факторы. На сегодняшний день доказано, что мигрень имеет нейроваскулярную природу. Важнейшим механизмом, запускающим приступ и обусловливающим развитие и сохранение боли, является активация тригемино-васкулярной системы, которая рассматривается как ключевая система реализации болевой фазы приступа. Важную роль в активации тригеминоваскулярной системы и «запуске» приступа мигрени играют мигренозные провокаторы.

Патофизиология приступа мигрени

Рис. 20.1. Механизм приступа мигрени

Другие компоненты патофизиологии боли при мигрени включают нейрогенное воспаление с вазо-дилатацией интракраниальных сосудов, в первую очередь сосудов ТМО, и экстравазацию - выделение в кровь болевых нейропептидов: кальцитонин-ген-родственного пептида, оксида азота, гистамина, субстанции Р. Механизм активации тригемино-васку-лярной системы связывают с повышенной возбудимостью коры головного мозга, присущей пациентам с мигренью. Многочисленные клинические наблюдения и электрофизиологические исследования подтверждают концепцию центральной гипервозбудимости как базового патофизиологического феномена при мигрени.

Показано также, что у пациентов с частыми приступами (более трех в месяц) и длительно болеющих лиц развивается избыточная чувствительность (сен-ситизация) тригеминоваскулярных волокон и других болевых структур. Феномен центральной сенситиза-ции лежит в основе хронизации мигрени.

Обсуждается и роль генетических факторов: семейный анамнез заболевания выявляется примерно у 40% мужчин и 50% женщин. «Строго наследственными» считаются только редкие формы семейной гемиплегической мигрени (СГМ I, II и III типов), для которых выявлены специфические генные мутации. В последние годы накоплены данные о роли генетических факторов в развитии КН, зависимости от обезболивающих препаратов, а также хронизации мигрени.

20.9.3. Классификация

По сравнению с предыдущим изданием (МКГБ-2, 2004) в новую версию включены некоторые изменения и дополнения: введен термин «мигрень со стволовой аурой» (вместо мигрени базилярного типа), включены четыре новых подтипа гемиплегической мигрени (в зависимости от типа генетической мутации), ХМ вынесена из раздела «Осложнения мигрени» и выделена в отдельную форму, раздел «Периодические синдромы детства, предшествующие мигрени» теперь называется «Эпизодические синдромы, которые могут сочетаться с мигренью» (табл. 20.7). Кроме того, внесены изменения в диагностические критерии большинства подтипов мигрени.

Таблица 20.7. Классификация мигрени (МКГБ-3 бета, 2013)

1.1. Мигрень без ауры
1.2. Мигрень с аурой
1.2.1. Мигрень с типичной аурой
1.2.1.1. Типичная аура с головной болью
1.2.1.2. Типичная аура без ГБ
1.2.2. Мигрень со стволовой аурой
1.2.3. Гемиплегическая мигрень
1.2.3.1. СГМ

1.2.3.1.1. СГМ 1-го типа
1.2.3.1.2. СГМ 2-го типа
1.2.3.1.3. СГМ 3-го типа
1.2.3.1.4. СГМ (с мутациями в других локусах)
1.2.3.2. Спорадическая гемиплегическая мигрень
1.2.4. Ретинальная мигрень
1.3. Хроническая мигрень
1.4. Осложнения мигрени
1.4.1. Мигренозный статус
1.4.2. Персистирующая аура без инфаркта
1.4.3. Мигренозный инфаркт
1.4.4. Эпилептический приступ, вызванный мигренозной аурой

Окончание табл. 20.7

1.5. Возможная мигрень
1.5.1. Возможная мигрень без ауры
1.5.2. Возможная мигрень с аурой
1.6. Эпизодические синдромы, которые могут сочетаться с мигренью
1.6.1. Повторяющиеся желудочно-кишечные нарушения
1.6.1.1. Синдром циклической рвоты
1.6.1.2. Абдоминальная мигрень
1.6.2. Доброкачественное пароксизмальное головокружение
1.6.3. Доброкачественный пароксизмальный тортиколис

20.9.4. Клиническая картина

Мигренозная боль чаще бывает пульсирующего и давящего характера, обычно захватывает половину головы и локализуется в области лба и виска, вокруг глаза. Иногда может начинаться в затылочной области и распространяться кпереди в область лба. У большинства больных сторона боли может меняться от приступа к приступу. **Строго односторонний характер боли без смены стороны - показание к дополнительному обследованию, цель которого - исключить органическое поражение головного мозга!** Продолжительность приступа у взрослых обычно колеблется от 3-4 чдо3 сут и в среднем составляет 20 ч. При эпизодической мигрени частота приступов варьирует от одного приступа в 2-3 мес до 15 в месяц, наиболее типичная частота приступов - 2-4 в месяц.

У некоторых пациентов за несколько часов или даже суток до приступа может возникать **продром** (предвестники ГБ), включающий различные сочетания таких симптомов, как слабость, ухудшение настроения, трудности концентрации внимания, иногда, напротив, повышенную активность и аппетит, напряжение в области мышц

шеи, повышенную чувствительность к световым, звуковым и обонятельным раздражителям. После приступа у части пациентов в течение некоторого времени сохраняются сонливость, общая слабость и бледность кожи, нередко возникает зевота **(постдром).**

В 10-15% случаев приступу предшествует **мигре-нозная аура** - комплекс неврологических симптомов, возникающих непосредственно перед мигреноз-ной ГБ или в ее начале. По этому признаку различают **мигрень без ауры** и **мигрень с аурой.**

Мигрень имеет тесную **связь с женскими половыми гормонами.** Так, менструация становится провокатором приступа более чем у 35% женщин, а менструальную мигрень, при которой приступы возникают в течение 48 ч после начала менструации, встречают у 5-10% пациенток. В Приложении к МКГБ выделяют *истинную менструальную мигрень* (когда приступы возникают исключительно в пери-менструальном окне) и *мигрень, связанную с менструацией*(когда наряду с менструацией приступы могут вызываться и другими провокаторами). У $^{2}/_{3}$ третей женщин после некоторого учащения приступов в I триместре беременности во II и III триместрах наблюдается значительное облегчение ГБ, вплоть до полного исчезновения мигренозных приступов. На фоне приема гормональных контрацептивов и заместительной гормональной терапии 60-80% пациенток отмечают более тяжелое течение мигрени.

20.9.4.1. СОПУТСТВУЮЩИЕ СИМПТОМЫ

Мигренозный приступ, как правило, сопровождается тошнотой, повышенной чувствительностью к яркому свету (фотофобия), звукам (фонофобия) и запахам, ухудшением аппетита. Несколько реже могут возникать рвота, головокружение, обморочное состояние. Из-за выраженной фото- и фонофобии большинство пациентов во время приступа предпочитают находиться в затемненной комнате, в спокойной, тихой обстановке. Боль при мигрени усугубляется от обычной физической активности, например при ходьбе или подъеме по лестнице. Для детей и молодых пациентов типично появление сонливости, а после сна ГБ нередко бесследно проходит.

20.9.4.2. ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Среди триггеров мигрени: стресс (нередко приступ возникает не во время самого стресса, а после разрешения стрессовой ситуации), перемена погоды, голод, духота, зрительные нагрузки, менструация. Провоцирующую роль может играть нарушение ритма сна и бодрствования, причем приступы могут быть спровоцированы как недосыпанием, так и избыточным сном («мигрень выходного дня»). Некоторые пищевые продукты также могут запускать приступ мигрени: шоколад, цитрусовые, некоторые сорта сыра, орехи, алкогольные напитки (особенно красное вино, пиво и шампанское).

20.9.5. Дифференциально-диагностические мероприятия

Как и при других первичных цефалгиях, диагноз «мигрень» полностью базируется на жалобах, данных анамнеза, объективном осмотре пациента и анализе критериев МКГБ. **Основа правильной диагностики мигрени - тщательный расспрос.** Для быстрой диагностики можно использовать специальную экспресс-анкету.

Не сопровождалась ли Ваша ГБ в последние 3 мес следующими симптомами.
Тошнотой или рвотой? ДА _____ НЕТ ______
Непереносимостью света и звуков? ДА _____ НЕТ _____
Ограничивала ли ГБ Вашу работоспособность, учебу или повседневную активность как минимум на 1 день?
ДА _____ НЕТ ______.
93% пациентов, ответивших «ДА» как минимум на два вопроса, страдают мигренью

Дополнительные обследования при мигрени, как правило, информативны и показаны только при нетипичном течении, то есть при подозрении на симптоматическую природу ГБ.

Учитывая наибольшую информационную значимость нейровизуализационных методов исследования, определены показания к проведению МРТ у пациентов с мигренью (табл. 20.8).

Таблица 20.8. Показания для проведения нейровизуализацион-ных исследований у пациентов с мигренью

1. Персистирующая мигренозная ГБ продолжительностью менее шести месяцев, не отвечающая на терапию.
2. Мигренозная ГБ, сочетающаяся с органическими невро-логическимим знаками, в том числе отеком соска зритель-ного нерва, нистагмом, двигательными нарушениями или нарушениями походки.
3. Персистирующая ГБ у пациента без семейного анамнеза мигрени.
4. Персистирующая ГБ в сочетании с эпизодами нарушения сознания.
5. Начало мигрени после 50 лет.
6. Мигренозная ГБ у ребенка, повторно пробуждающая его от сна или возникающая сразу после пробуждения.
7. Указание на семейную предрасположенность к заболеванию ЦНС или наличие клинических или лабораторных отклонений, которые могут указывать на такое заболевание.
8. Нетипичная, пролонгированная или персистирующая аура.
9. Гемиплегическая мигрень или мигрень со стволовой аурой.
10. Мигренозная аура без ГБ.
11. Нарастающая частота, интенсивность или изменение привычной картины мигрени.
12. Строго односторонняя ГБ (без смены стороны).
13. Мигренозный статус.

14. Впервые возникшая очень сильная мигренозная ГБ.
15. «Катастрофическая мигрень».
16. Мигрень, впервые возникшая после травмы

В большинстве случаев при **объективном осмотре** не выявляют органических неврологических симптомов (они обнаруживаются не более чем у 3% пациентов). Возможно выявление при пальпации напряжения и болезненности в одной или нескольких перикраниальных мышцах (мышечно-тониче-ский синдром), признаков вегетативной дисфункции (ладонный гипергидроз, изменение окраски пальцев кистей), признаков повышенной нервно-мышечной возбудимости (симптом Хвостека). У пациентов с большой длительностью заболевания могут выявляться симптомы кожной гиперчувствительности (аллодиния).
При постановке диагноза следует опираться на диагностические критерии МКГБ-3 бета. Ниже приведены диагностические критерии всех клинических разновидностей мигрени.

20.9.5.1. МИГРЕНЬ БЕЗ АУРЫ

Мигрень без ауры (МбА), ранее простая мигрень - самая распространенная форма, которая встречается у 85-90% пациентов.

Диагностические критерии

A. Наличие в анамнезе не менее 5 приступов, соответствующих критериям B-D.

B. Приступ ГБ продолжается от 4 до 72 ч (без лечения или при неадекватном лечении).

C. ГБ имеет как минимум две из приведенных ниже характеристик.

1. Односторонняя локализация.

2. Пульсирующий характер.

3. Средняя или высокая интенсивность.

4. ГБ усиливается при обычных физических нагрузках или требует их прекращения (например, ходьба, подъем по лестнице).

D. ГБ сопровождается хотя бы одним из перечисленных ниже симптомов.

1. Тошнота и/или рвота.

2. Фото- и фонофобия.

E. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета (не может быть классифицирована лучше).

20.9.5.2. МИГРЕНЬ С АУРОЙ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ (МКГБ-3 БЕТА, 2013)

Мигренозная аура развивается в течение 5-20 мин, сохраняется не более 60 мин и с началом болевой фазы полностью исчезает. Не следует путать ауру с продромальными симптомами. Наиболее часто встречается зрительная, или «классическая», аура, проявляющаяся различными зрительными феноменами: фотопсией, мушками, односторонним выпадением поля зрения, мерцающей скотомой или зигзагообразной светящейся линией («фортификационный спектр»). Реже возможны односторонняя слабость или парестезии в конечностях (гемипарестетическая аура), преходящие речевые расстройства, искажение восприятия размеров и формы предметов (синдром «Алисы в Стране чудес» или синдром Фишера).
Для большинства пациентов характерны приступы мигрени без ауры, мигренозная аура не развивается никогда или бывает очень редко. В то же время у пациентов, имеющих мигрени с аурой, нередко могут возникать приступы без ауры. В редких случаях после ауры мигренозный приступ не возникает (так называемая аура без ГБ). При наличии у пациента двух форм мигрени обе должны быть вынесены в диагноз. Диагностические критерии отдельных форм приведены ниже.

Типичная аура с головной болью

А. Наличие в анамнезе не менее двух приступов, соответствующих критериям В и С.

В. Один или более из следующих полностью обратимых симптомов ауры:

1) зрительные;

2) чувствительные (сенсорные);

3) речевые или языковые затруднения;

4) двигательные;

5) стволовые;

6) ретинальные.

С. Как минимум две из следующих характеристик:

1) как минимум один симптом ауры нарастает в течение >5 мин и/или два или более симптомов возникают последовательно;

2) каждый из отдельно взятых симптомов ауры имеет продолжительность 5-60 мин;

3) как минимум один из симптомов ауры является односторонним;

4) в течение 60 мин после ауры или во время нее возникает ГБ.

D. Симптомокомплекс не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета (не может быть классифицирован лучше), а также исключена ТИА.

Типичная аура без головной боли

A. Соответствует диагностическим критериям *1.2.1. Мигрени с типичной аурой.*

B. На протяжении ауры или после нее не возникает ГБ.

Мигрень со стволовой аурой

Мигрень со стволовой аурой (ранее «мигрень бази-лярного типа») описывается как мигрень с симптомами ауры, происходящими из ствола мозга, без моторной слабости. В настоящее время термин «мигрень со стволовой аурой» более предпочтителен, поскольку участие базилярной артерии в возникновении этой формы до сих пор не доказано.

Диагностические критерии

A. По меньшей мере два приступа, отвечающие критериям B-D.

B. Аура включает зрительные, сенсорные симптомы и/или речевые/языковые нарушения, каждый из которых полностью обратим, но без двигательной слабости и ретинальных симптомов.

C. По меньшей мере два из перечисленных ниже стволовых симптомов:

1) дизартрия;

2) головокружение;

3) шум в ушах;

4) гипоакузия;

5) двоение;

6) атаксия;

7) изменения сознания.

D. Как минимум две из следующих характеристик:

1) как минимум один симптом ауры нарастает в течение >5 мин и/или два или более симптомов возникают последовательно;

2) каждый из отдельно взятых симптомов ауры имеет продолжительность 5-60 мин;

3) как минимум один из симптомов ауры является односторонним;

4) в течение 60 мин после ауры или во время нее возникает ГБ.

E. Симптомокомплекс не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета (не может быть классифицирован лучше), а также исключена ТИА.

Гемиплегическая мигрень

Разновидность мигрени с аурой, сопровождающаяся моторной слабостью. *Диагностические критерии*

A. По меньшей мере два приступа, отвечающие критериям B и C.

B. Аура включает обе из перечисленных характеристик:

1) полностью обратимая двигательная слабость;

2) полностью обратимые зрительные, чувствительные и/или речевые/языковые нарушения.

C. По меньшей мере две из следующих характеристик:

1) как минимум один симптом ауры нарастает в течение >5 мин и/или два или более симптомов возникают последовательно;

2) каждый отдельный недвигательный симптом ауры имеет продолжительность 5-60 мин, а двигательные симптомы - <72 ч;

3) как минимум один из симптомов ауры является односторонним;

4) в течение 60 мин после ауры или во время нее возникает ГБ.

D. Симптомокомплекс не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета (не может быть классифицирован лучше), а также исключена ТИА.

Семейная гемиплегическая мигрень

СГМ - разновидность мигрени с аурой с наследственной предрасположенностью, сопровождающаяся моторной слабостью; подразделяется на четыре типа в зависимости от вида гена, в котором обнаружена мутация (CACNA1A, ATP1A2, SCN1A и с мутациями в других генах).

Диагностические критерии

A. Соответствует диагностическим критериям *1.2.3. Гемиплегической мигрени.*

B. Как минимум один родственник пациента первой или второй степени родства имел приступы, соответствующие критериям *Гемиплегической мигрени.*

На основании результатов генетических исследований в последнее время СГМ подразделяют на четыре типа в зависимости от вида гена, в котором обнаружена мутация (CACNA1A, ATP1A2, SCN1A и

с мутациями в других генах). Наряду с перечисленными критериями для диагностики отдельных форм СГМ необходимо выявление мутации этих генов. При наличии результатов генетического исследования подтип генетического нарушения следует указать рядом с кодировкой диагноза.

Спорадическая гемиплегическая мигрень

A. Соответствует диагностическим критериям *1.2.3. Гемиплегической мигрени.*

B. Ни один из родственников пациента первой или второй степени родства не имел приступов, соответствующих критериям

1.2.3. Гемиплегической мигрени.

Ретинальная мигрень

Характеризуется повторяющимися приступами монокулярного расстройства зрения, которые включают сцинтилляции (мерцание), скотому или слепоту и сочетаются с мигренозной ГБ.

Диагностические критерии

A. По меньшей мере два приступа, отвечающие критериям B и C.

B. Аура включает полностью обратимые монокулярные позитивные и/или негативные зрительные симптомы (сцинтилляции, скотома или слепота), подтвержденные во время приступа одной или обеими из следующих характеристик:
1) клиническое исследование полей зрения;

2) рисунки пациента (сделанные после четких инструкций), изображающие монокулярный зрительный дефект.

C. Как минимум две из следующих характеристик:

1) аура нарастает в течение >5 мин;

2) аура имеет продолжительность 5-60 мин;

3) в течение 60 мин после ауры или во время нее возникает ГБ.

D. Симптомокомплекс не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета (не может быть классифицирован лучше), а также исключены другие причины *amaurosis fugax*.

Хроническая мигрень

В предыдущей версии классификации (МКГБ-2) ХМ относилась к осложнениям мигрени, в МКГБ-3 бета она выделена в самостоятельную форму и описывается как ГБ, которая возникает 15 и более дней в месяц на протяжении не менее 3 мес, при этом ГБ имеет признаки мигрени и наблюдается не менее восьми дней в месяц.

Так же как и ХГБН, ХМ - одна из основных разновидностей **хронической ежедневной головной боли** и одна из основных причин обращения за медицинской помощью по поводу ГБ. Распространенность ХМ в общей популяции составляет около 2,0%, в РФ - 6,8%. ХМ сопряжена с огромными экономическими потерями и является причиной значительного снижения качества жизни пациентов. Для ХМ характерно развитие коморбидных психических и соматических расстройств и высокий риск избыточного применения симптоматических лекарственных препаратов для купирования ГБ.

Большинство случаев ХМ начинаются как мигрень без ауры, учащение приступов и постепенное изменение клинической картины мигрени происходит постепенно под влиянием факторов хронизации. Наиболее важными из них считаются так называемые модифицируемые факторы риска, нивелирование которых возможно в процессе лечения: психические нарушения (депрессия и тревога), избыточное применение препаратов для купирования ГБ (лекарственный абузус), большое число стрессовых жизненных событий и др.
При наличии у пациента с клинической картиной ХМ лекарственного абузуса следует установить ему два диагноза: «Хроническая мигрень. ЛИГБ, связанная с приемом анальгетиков/триптанов».

Диагностиеские критерии

A. ГБ (мигренозного типа или по типу ГБН), возникающая с частотой >15 дней в месяц на протяжении >3 мес и отвечающая критериям В и С.

B. ГБ у пациента, имеющего как минимум 5 приступов, отвечающих критериям B-D *1.1. Мигрени без ауры* и/или критерию В *1.2. Мигрени с аурой*.

C. В течение >8 дней в месяц на протяжении >3 мес ГБ отвечает любому критерию из нижеперечисленных:

1) критерий С и D *1.1. Мигрени без ауры;*

2) критерий В или С *1.2. Мигрени с аурой;*

3) ГБ в начале приступа расценивается пациентом как мигрень и облегчается при приеме триптанов или эрготаминсодержащих препаратов.

D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета (не может быть классифицирована лучше).

К дополнительным признакам ХМ относят:

• типичные приступы эпизодической мигрени в анамнезе, начавшиеся до 20 лет;

• нарастание на определенном этапе заболевания частоты ГБ (период трансформации);

• по мере учащения ГБ уменьшается их интенсивность и выраженность типичных мигренозных черт (тошнота, фото- и фонофобия);

• могут сохраняться односторонний характер боли и типичные для мигрени провоцирующие факторы;

• появление постоянной ГБН-подобной диффузной «фоновой» ГБ легкой интенсивности, которая чаще всего представляет собой ЛИГБ.

20.9.6. Осложнения мигрени

20.9.6.1. МИГРЕНОЗНЫЙ СТАТУС

Мигренозный статус - это изнуряющий приступ мигрени, длящийся более 72 ч.

Диагностические критерии

A. Приступ ГБ, отвечающий критериям B и C.

B. Настоящий приступ у пациента с 1.1. *Мигренью без ауры* и/или 1.2. *Мигренью с аурой* является типичным и отличается от предыдущих приступов только большей продолжительностью и тяжестью.
C. Обе из следующих характеристик:

1) не прекращается в течение >72 ч;

2) боль и/или сопутствующие симптомы обессиливают пациента.

D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета (не может быть классифицирована лучше).

20.9.6.2. ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ АУРА БЕЗ ИНФАРКТА

Описывается как симптомы ауры, персистирующие более одной недели, без радиографических признаков инфаркта мозга.

Диагностические критерии

A. Аура, отвечающая критерию B.

B. Настоящая аура возникает у пациента с *1.2. Мигренью с аурой* и отличается от предыдущих аур только тем, что один или несколько симптомов ауры имеют продолжительность >1 нед.

C. Нейровизуализационные исследования не выявляют инфаркта.

D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета (не может быть классифицирована лучше).

20.9.6.3. МИГРЕНОЗНЫЙ ИНФАРКТ

Мигренозный инфаркт (инсульт) - сочетание одного или более симптомов мигренозной ауры с ишемическим повреждением мозга, подтвержденным адекватными нейровизуализационными методами исследованиями. При мигренозном инсульте локальные неврологические симптомы полностью совпадают с привычными неврологическими проявлениями, сопровождавшими предыдущие приступы мигрени. По времени инсульт совпадает с приступом мигрени, а другие причины инсульта должны быть отвергнуты.

Диагностические критерии

A. Мигренозный приступ, отвечающий критериям B или C.

B. Настоящий приступ возникает у пациента с *1.2. Мигренью с аурой* и отличается от предыдущих приступов только тем, что один или несколько симптомов ауры имеют продолжительность >60 мин.

C. Нейровизуализационные исследования выявляют ишемический инфаркт в зоне, соответствующей клиническим симптомам ауры.

D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета (не может быть классифицирована лучше).

20.9.6.4. ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ ПРИСТУП, ВЫЗВАННЫЙ МИГРЕНОЗНОЙ АУРОЙ

Описывается как эпилептический приступ, возникающий во время приступа мигрени с аурой или после него. В литературе эпиприступы у больных мигренью с аурой иногда обозначаются как*мигрень-эпилепсия* (мигралепсия). В то же время у пациентов с эпилепсией после приступа могут возникать мигре-неподобные ГБ.

Диагностические критерии

A. Приступ, отвечающий диагностическим критериям одного из типов эпилептических припадков и нижеследующему критерию B.

B. Приступ, возникающий у пациента с *1.2. Мигренью с аурой* во время или в течение 1 ч после приступа мигрени с аурой.

C. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета (не может быть классифицирована лучше).

20.9.7. Возможная мигрень

Этот диагноз может быть установлен, когда приступ ГБ отвечает всем диагностическим критериям какого-либо подтипа мигрени, кроме одного. В подобной ситуации следует

провести дополнительные обследования, чтобы исключить симптоматический характер мигрени.

Диагностические критерии

A. Приступы, отвечающие всем диагностическим критериям A-D *1.1. Мигрени без ауры* или диагностическим критериям A-C *1.2. Мигрени с аурой,* кроме одного.

B. Не соответствует критериям ни одного из других расстройств МКГБ-3.

C. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета (не может быть классифицирована лучше).

20.9.8. Эпизодические синдромы, которые могут сочетаться с мигренью

Раньше этот раздел имел название «Периодические синдромы детства, предшествующие мигрени». В последнее время было показано, что эти нарушения могут возникать и у взрослых.

20.9.8.1. ПОВТОРЯЮЩИЕСЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Раздел включает

1.6.1.1. Синдром циклических рвот и
16.1.2. Абдоминальную мигрень.

A. Как минимум 5 приступов с четкими эпизодами абдоминальной боли, и/или дискомфорта, и/ или тошноты и/или рвоты.

B. Нормальные данные исследований ЖКТ.

C. Не связаны с другими нарушениями (причинами).

20.9.8.2. СИНДРОМ ЦИКЛИЧЕСКИХ РВОТ

A. По меньшей мере 5 приступов интенсивной тошноты и рвоты, отвечающие критериям B и C.

B. Приступы у одного индивидуума имеют стереотипный характер и повторяются с предсказуемой периодичностью.

C. Все симптомы из нижеперечисленных:

1) тошнота и рвота возникают как минимум 4 раза в течение часа;

2) эпизоды имеют продолжительность от >1 ч до 10 дней;

3) эпизоды возникают с интервалом >1 нед.

D. Полное отсутствие желудочно-кишечных симптомов между эпизодами.

E. Не связаны с другими нарушениями (причинами).

20.9.8.3. АБДОМИНАЛЬНАЯ МИГРЕНЬ

A. По меньшей мере 5 приступов абдоминальной боли, отвечающие критериям B-D.

B. Боль имеет как минимум две из следующих трех характеристик:

1) локализация по средней линии, вокруг пупка или трудно локализуемая;

2) тупой или саднящий характер;

3) умеренная или выраженная интенсивность.

C. Приступ абдоминальной боли сопровождается, по меньшей мере двумя из нижеперечисленных симптомов:

1) анорексия;

2) тошнота;

3) рвота;

4) бледность.

D. Приступ имеет продолжительность 2-72 ч без лечения или при неэффективном лечении.

E. Полное отсутствие симптомов между эпизодами.

F. Не связаны с другими нарушениями (причинами).

20.9.8.4. ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЕ ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ

A. По меньшей мере 5 приступов, отвечающие критериям B-C.

B. Внезапно возникающее головокружение, имеющее максимальную интенсивность в начале эпизода, разрешающееся спонтанно через несколько минут или часов и не сопровождающееся потерей сознания.
C. Как минимум один из нижеперечисленных симп томов:

1) нистагм;

2) атаксия;

3) рвота;

4) бледность;

5) испуг.

D. Нормальные неврологический статус, вестибулярная функция и результаты аудиометрии в межприступном периоде.

Е. Не связаны с другими нарушениями (причинами).

20.9.8.5. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЙ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЙ ТОРТИКОЛЛИС

А. Повторяющиеся эпизоды у ребенка, отвечающие критериям В и С.

В. Наклон головы в одну сторону с легкой ротацией или без нее, самопроизвольно разрешающийся в течение нескольких минут-суток.

С. Как минимум один из нижеперечисленных симптомов или признаков:

1) бледность;

2) раздражительность;

3) недомогание;

4) рвота;

5) атаксия.

D. Нормальный неврологический статус в межпри-ступном периоде.

Е. Не связаны с другими нарушениями (причинами).

20.9.9. Дифференциальная диагностика

Заболевания, с которыми необходимо дифференцировать мигрень:

• ГБН;

• кластерная (пучковая) ГБ;

• хроническая пароксизмальная гемикрания;

• гигантоклеточный артериит;

• ТИА и инсульт;

• диссекция (расслоение) артерий;

• опухоль мозга, аневризма и артериовенозная мальформация;

• субарахноидальное кровоизлияние;

• антифосфолипидный синдром;

• эпилепсия, если после эпилептического припадка возникает мигренеподобная цефалгия.

Чаще всего приходится дифференцировать мигрень от эпизодической ГБ напряжения. В отличие от мигрени боль при ГБН бывает, как правило, двусторонней, менее интенсивной, имеет сжимающий, а не пульсирующий характер, реже сопровождается

такими симптомами, как тошнота, свето- и звукобоязнь, не усиливается при обычной физической нагрузке.

Приступы, напоминающие мигрень, могут отмечаться и у пациентов с некоторыми ЦВЗ. В отличие от обычной мигрени как первичной формы ГБ, ЦВЗ всегда проявляются соответствующими органическими симптомами неврологического дефицита или другими «сигналами опасности», не характерными для мигрени. При малейшем подозрении на симптоматический характер мигренозной ГБ (нетипичное течение мигрени, наличие органических неврологических нарушений в статусе или «сигналов опасности») необходимо провести тщательное обследование пациента с целью исключения вторичной природы мигрени.

20.9.10. Лечение

Хотя мигрень является неизлечимым заболеванием в силу своей наследственной природы, адекватная терапия может существенно облегчить ее течение. *Основные лечебные подходы включают:* 1) поведенческую терапию (образование и обучение пациента); 2) купирование острого приступа и 3) профилактическое лечение. Большое значение имеют также профилактика и лечение коморбидных нарушений и воздействие на факторы риска хронизации мигрени. Все эти подходы направлены на предотвращение учащения приступов мигрени и повышение качества жизни пациентов. Стратегии лечения мигрени приведены на рис. 20.2.

Стратегия лечения мигрени

- Купирование приступа
- Профилактика приступов
- Профилактика и лечение коморбидных нарушений
- Воздействие на модифицируемые факторы риска хронизации мигрени
- Поведенческая терапия

Рис. 20.2. Стратегии лечения мигрени

20.9.10.1. ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Образование пациента может проводиться как врачом или средним медицинским персоналом при очной беседе, так и заочно с помощью популярной литературы. Информационная беседа должна включать: разъяснение пациенту доброкачественной

природы и механизмов мигрени, разубеждение в наличии органической причины ГБ, обсуждение роли провокаторов приступов и необходимости их избегать, факторов риска хронизации мигрени (лекарственного абузуса, психических и других коморбидных нарушений), разъяснение целей лечения, важности ведения дневника ГБ и механизмов действия назначаемых препаратов.

20.9.10.2. КУПИРОВАНИЕ ПРИСТУПА

Цель - уменьшить интенсивность и длительность приступа, минимизировать сопутствующие симптомы (тошнота, рвота, общая слабость, анорексия и т.д.) и восстановить общее состояние пациента.

Медикаментозную терапию следует назначать в зависимости от интенсивности приступа и степени дезадаптации пациента *(стратифицированный подход):* легкий приступ - пациент в состоянии выполнять привычную домашнюю и профессиональную работу; приступ средней тяжести - не может выполнять привычную домашнюю или профессиональную работу; тяжелой приступ - пациент вынужден соблюдать постельный режим.
При легких приступах назначают простые анальгетики и/или НПВП; при приступах средней тяжести терапию начинают с анальгетиков и/или НПВП, если лекарства не эффективны в трех приступах, назначают триптаны. При тяжелых приступах сразу рекомендуется назначать триптаны.

Начинать лечение приступа следует как можно раньше (в первые 30-40 мин).

Первый этап

При приступах легкой и средней тяжести показаны *простые анальгетики (НПВП),* при необходимости противорвотные средства. В табл. 20.9 суммированы данные по эффективности анальгетиков в купировании приступа мигрени.

Таблица 20.9. Анальгетики, обладающие доказанной эффективностью в купировании приступа мигрени

Препарат	Доза, мг	Уровень рекомендаций	Комментарии
Ацетилсалициловая кислота	1000 внутрь	A	Гастроэнтерологические побочные эффекты
	1000 внутривенно	A	Риск кровотечения
Ибупрофен	200-800 внутрь	A	Такие же, как и для ацетилсалициловой кислоты
Напроксен	500-1000 внутрь	A	Такие же, как и для ацетилсалициловой кислоты
Диклофенак	50-100 внутрь	A	Включая диклофенак
Парацетамол	1000 внутрь	A	Назначать с осторожностью, так как может вызывать почечную и печеночную недостаточность
	1000 ректально	A	

У ряда пациентов может быть эффективен лорноксикам в дозе 4 мг в начале приступа мигрени. Преимущества препарата: хорошо выраженное аналь-гетическое действие, быстрое наступление эффекта, минимальный риск побочных эффектов (в связи с

коротким периодом полувыведения) и безопасность применения у немолодых пациентов.

Допустимо использование анальгетиков не более 14 дней в месяц, чтобы избежать злоупотребления лекарствами и развития абузусной ГБ. Наибольшим потенциалом вызывать ЛИГБ обладают комбинированные анальгетики, содержащие кофеин, кодеин и барбитураты. В связи с этим их использование для купирования приступов мигрени не рекомендовано, особенно при частоте болевых эпизодов 5 и более в месяц. В связи с риском агранулоцитоза применение метамизола натрия и содержащих его комбинированных анальгетиков также не рекомендовано.

При выраженной тошноте и рвоте целесообразно использование *противорвотных средств,*которые также уменьшают гастростаз и улучшают всасывание обезболивающих препаратов (табл. 20.10). Антиэметики назначают за 10-15 мин до приема анальгетиков.

Таблица 20.10. Противорвотные средства, рекомендованные для использования во время мигренозного приступа

Препарат	Доза, мг	Уровень рекомендаций	Комментарии
Метоклопрамид	10-20 внутрь	B	Побочные эффекты: дискинезия; противопоказан детям и беременным; обладает также аналь-гетическим действием
	20 ректально		
	10, внутримышечно, внутривенно, подкожно		
Домперидон	20-30 внутрь	B	Побочные эффекты менее выражены, чем у метоклопрамида; может использоваться у детей

Второй этап

При неэффективности простых анальгетиков, при тяжелых приступах мигрени и значительной дезадаптации показано назначение специфических препаратов, к которым относятся триптаны и эрготаминсо-держащие средства. Наибольшей эффективностью в купировании приступов мигрени обладают агонисты серотониновых рецепторов типа $5HT_1$ - триптаны (табл. 20.11).

Таблица 20.11. Триптаны, зарегистрированные в РФ

Препарат	Доза, мг	Уровень рекомендаций
Суматриптан	Таблетки 50 мг, 100 мг Назальный спрей 20 мг Суппозитории 25 мг	A
Элетриптан	Таблетки 40 мг	A
Золмитриптан	Таблетки 2,5 мг	A
Наратриптан	Таблетки 2,5 мг	A

Ранний прием триптанов (в первые 30 мин приступа) способствует более эффективному купированию приступа, позволяет предотвратить рецидив ГБ и более быстро восстановить качество жизни пациентов. Повторное использование триптана возможно через 2 ч после приема первой дозы; не следует использовать более 2 доз триптанов в сутки. При неэффективности одного триптана следует пробовать другие.

При назначении триптанов пациентов с частыми приступами мигрени необходимо предупредить о возможном риске лекарственного абузуса и развитии ЛИГБ.

Первым препаратом из группы триптанов, эффективность и безопасность которого была подтверждена многочисленными клиническими исследованиями, в том числе и в России, был суматриптан (Табеева Г.Р. и соавт., 2007), выпускаемый в дозах 50 и 100 мг.

Около 75% пациентов отмечают, что прием сума-триптана приводит к быстрому (в течение 1-2 ч) устранению не только ГБ, но и сопутствующих симптомов: тошноты, рвоты, фоно- и фотофобии. У пациентов с небольшой длительностью заболевания (до 10 лет) хороший эффект может быть достигнут при приеме дозы 50 мг, пациентам с длительным «стажем» мигрени следует рекомендовать дозу 100 мг. Хотя суматриптан эффективен на любой стадии приступа, ранний прием препарата (в течение 30 мин от начала приступа) приводит к более быстрому купированию мигренозной атаки.
Тем не менее при назначении любых триптанов следует принимать во внимание противопоказания для этого класса препаратов: ишемическая болезнь сердца (в том числе инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз), окклюзионные заболевания периферических сосудов, инсульт или ТИА (в том числе в анамнезе), неконтролируемая АГ. В связи с минимальным констрикторным действием на коронарные артерии наибольшей кардиобезопасностью обладает элетриптан 40 мг.

В связи с риском серьезных побочных эффектов *производные эрготамина (алкалоиды спорыньи)* в последнее время применяется редко.

20.9.10.3. ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Главная задача профилактической терапии - предупреждение хронизации мигрени и улучшение качества жизни пациентов. Цели профилактического лечения мигрени включают:

• уменьшение частоты, длительности и тяжести приступов мигрени;

• сокращение периодичности приема и числа доз препаратов для купирования приступов (предотвращение абузуса);

• ослабление влияния приступов мигрени на повседневную активность + лечение коморбид-ных нарушений.

Превентивное лечение назначается пациентам, у которых отмечается 3 или более интенсивных приступа ГБ в течение месяца и/или 8 или более дней в месяц с ГБ при адекватном купировании приступов мигрени (то есть у пациентов с хронической мигренью) (табл. 20.12). Кроме того, профилактическое лечение показано в следующих случаях: пролонгированная аура (более 60 мин), лекарственный абузус, наличие противопоказаний к абортивному лечению, его неэффективность или плохая

переносимость, при подтипах мигрени, опасных в отношении развития повреждения мозга (инсульта): перенесенный мигре-нозный инфаркт, мигренозный статус, мигрень со стволовой аурой (базилярная мигрень), спорадическая или семейная гемиплегическая мигрень.

Таблица 20.12. Лекарственные средства с доказанной эффективностью, рекомендуемые для профилактики мигрени

Препараты	**Суточная доза, мг**	**Уровень доказательности**
β-*Блокаторы* Метопролол Пропранолол	50-200 40-240	A A
Сартаны Кандесартан	16	A
Антиконвульсанты Вальпроевая кислота Топирамат	500-800 25-100	A A
Ботулинический токсин типа А	155-195 ЕД на одну процедуру	А (при ХМ)
Антидепрессанты Амитриптилин Венлафаксин	50-150 75-150	В В
Другие средства		
Напроксен	2x250-500	В
Препараты белокопытника	2x75	В
Бисопролол	5-10	В
Ацетилсалициловая кислота	300	С
Габапентин	1200-1600	С
Магния сульфат	24 ммоль	С
Ромашка девичья*[5]	3x6,25	С
Рибофлавин	400	С
Коэнзим Q_{10} (иде-бенон)	60-300	С
Лизиноприл	20	С
Верапамил	320-480	С

20.9.10.4. ПРИНЦИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ МИГРЕНИ

• Необходимо начинать лечение с монотерапии.

• Если монотерапия не дает эффекта, то может быть эффективным сочетание двух или даже трех препаратов, но в малых дозах.

• Терапию начинают с минимальной дозы, наращивая ее до эффективной дозы (эффект обычно достигается через 1 мес, максимальный - через 2-3 мес) или до появления побочных эффектов.

• Необходимо назначать препараты в адекватных терапевтических дозах в течение достаточного для развития клинического эффекта времени (до 1-3 мес).

• Если лечебный эффект не получен в течение 2-3 мес, то препарат заменяют на другой или комбинацию лекарственных средств.

• Профилактическая терапия обычно длится 3-6 мес, затем можно сделать попытку постепенной отмены препарата или снизить дозировку профилактических средств.

• Следует избегать ситуаций, когда недостаточно эффективная профилактика (в силу неправильно подобранного препарата или его недостаточной дозы) приводит к злоупотреблению пациентами средствами для купирования приступов мигрени.

• Необходимо избегать перекрестного применения препаратов, содержащих сходные действующие вещества для купирования приступов мигрени и для профилактики.

• При выборе профилактического средства следует принимать во внимание сопутствующие/ коморбидные заболевания.

• Следует разъяснить пациенту возможные побочные эффекты препаратов.

• Предпочтительно назначение препаратов в вечернее время.

Профилактическое лечение мигрени считается эффективным, если частота мигренозных приступов сокращается на 50% и более в течение трех месяцев. Для оценки эффективности терапии чрезвычайно важно ведение пациентом дневника ГБ.
Лечение коморбидных нарушений (КН) - одна из важных целей терапии мигрени. При наличии у пациента с мигренью коморбидных расстройств, существенно нарушающих состояние в межприступном периоде, лечение должно быть направлено не только на предотвращение и купирование собственно болевых приступов, но и на борьбу с этими нежелательными спутниками мигрени (лечение депрессии, тревоги, панических атак, нормализация сна, профилактика вегетативных нарушений, воздействие на мышечную дисфункцию, лечение других болевых синдромов). Лечение КН позволяет облегчить состояние пациентов в межприступном периоде и улучшить качество их жизни.

20.9.10.5. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МОДИФИКАЦИИ ОБРАЗА ЖИЗНИ

1. Полноценный режим сна-бодрствования: избегать как недостаточного, так и избыточного сна.

2. Регулярное питание в одно и то же время каждый день, без пропусков приема пищи, завтрак должен быть обязательным и в одно и то же время.

3. Соблюдение диеты, ограничивающей поступление тирамина и вазоактивных веществ, в том числе кофеина.

4. Избегание стрессовых факторов, положительные эмоции, обучение методикам психологической и мышечной релаксации.

5. Регулярные физические упражнения, фитнес, водные процедуры.

6. Пациенты должны вести дневник приступов мигрени с указанием возможных провоцирующих факторов с целью их устранения.

20.9.10.6. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Наряду с лекарственной терапией для лечения мигрени следует применять и немедикаментозные подходы: ИРТ, физиотерапию, массаж, остеопати-ческие техники. У пациентов с эмоционально-личностными, соматоформными и сенесто-ипохондриче-скими расстройствами хорошим эффектом обладают психотерапевтические методики (когнитивно-поведенческая терапия, психологическая релаксация). При наличии выраженной дисфункции перикраниальных мышц показаны постизометрическая релаксация, массаж воротниковой зоны, мануальная терапия, лечебная гимнастика.

20.9.10.7. ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНИ

В связи с тяжелым течением и выраженными КН пациенты с ХМ должны лечиться в условиях специализированных центров ГБ. Лечение ХМ направлено на уменьшение дезадаптации и улучшение качества жизни пациентов. Цели лечения - уменьшение числа дней с ГБ в месяц, длительности и интенсивности эпизодов ГБ. *Профилактическое лечение ХМ будет считаться эффективным, если в течение 3 мес терапии число дней сГБв месяц уменьшится на 50% и более.*Тем не менее кажущееся неэффективным лечение не должно быть прервано слишком быстро, так как для развития эффекта может потребоваться 2-3 мес. Длительность лечения должна составлять I год. Подбор препаратов осуществляется с учетом коморбидных и сопутствующих расстройств.

Доказанной эффективностью и безопасностью (уровень доказательности А) обладают только боту-линический токсин типа А и топирамат. Средства для профилактики эпизодической мигрени также могут применяться для лечения ХМ, но имеют меньшую эффективность: β-адреноблокаторы (пропранолол, метопролол), антагонист рецепторов ангиотензина II (кандесартан), некоторые противоэпилептические препараты (габапентин, прегабалин, вальпроевая кислота), антидепрессанты (дулоксетин, венлафаксин, амитриптилин, флуоксетин), блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), α_2-адренергические агонисты (тизанидин), антагонисты серотонина (ципрогептадин).

Топирамат назначается длительным курсом (6-12 мес) с титрованием дозы от 25 мг до 100 мг в сутки (рекомендованная доза); предпочтителен прием основной дозы препарата в вечернее время.

Ботулинический токсин типа А - первый препарат, эффективность и безопасность которого имеет доказательную базу для профилактики ХМ; может быть использован при неэффективности ранее проведенных курсов профилактического лечения (см. табл. 20.12). Он эффективен и у пациентов с ХМ и сопутствующим лекарственным абузусом. Препарат вводят внутримышечно (разведение 100 ЕД/2 мл физ. р-ра) в 7

групп мышц головы и шеи *(m. frontalis, mm. corrugator supercilii, m. procerus, mm. temporalis, m. occipitalis, m. trapezius* и *mm. paraspinalis cervicis).*
Суммарная доза на одну процедуру составляет 155195 ЕД. Эффективность одной процедуры (снижение числа дней с ГБ на 50% и более) обычно сохраняется в течение 1 мес. Инъекции рекомендуется повторять каждые 12 нед. Наряду с ботулинотерапией пациенты могут получать и лекарственную профилактику (например, антидепрессанты, особенно при наличии сопутствующей депрессии).

В последние годы для лечения ХМ широко применяют методы неинвазивной и инвазивной нейро-модуляции: транскраниальная прямая электрическая стимуляция и ТМС; у пациентов с ХМ, рефрактерных ко всем видам лекарственного лечения, - инвазивная стимуляция затылочного, надглазничного и блуждающего нервов.

20.10. ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ

20.10.1. Определение и эпидемиология

ГБН - одна из наиболее распространенных форм первичной ГБ, проявляющаяся болевыми эпизодами продолжительностью от 30 мин до нескольких суток. Распространенность ГБН в течение жизни составляет 78%. По данным популяционного исследования, проведенного в 2009-2011 гг. с помощью подворного опроса в 35 городах и 9 сельских районах России, распространенность ГБН за один год составила 30,8% (Ayzenberg I., 2012).

Наибольшее распространение имеет эпизодическая форма (1 день с ГБ в месяц и менее), которая не требует лечения; у 24-37% популяции эпизоды ГБН отмечаются несколько раз в месяц, у 10% - еженедельно и 2-3% имеют хроническую форму, при которой число дней с ГБ составляет 15 и более в месяц. Женщины страдают несколько чаще, чем мужчины (соотношение Ж:М=5:4). Средний возраст начала ГБН превышает таковой при мигрени и составляет 25-30 лет. В отличие от мигрени, данных, подтверждающих участие генетических механизмов в происхождении ГБН, не получено.

20.10.2. Патогенез

Хотя изначально ГБН рассматривалась как преимущественно психогенное расстройство, исследования, проведенные в последние годы, подтвердили ее нейробиологическую природу. В происхождении ГБН принимают участие как периферические, так и *центральные ноцицептивные механизмы;* среди последних - сенситизация тригеминальных нейронов, снижение болевых порогов и активности антиноцицептивной системы, в частности, недостаточность ингибиторных механизмов ствола мозга. *Периферические механизмы* связаны с формированием дисфункции перикраниальных мышц. Боль при ГБН связана с их болезненным напряжением (мышечный спазм, или мышечно-тонический синдром). При ЭГБН большее значение имеют периферические факторы, при ХГБН - центральные, связанные с развитием сенситизации болевых структур.

В основе формирования мышечно-тонического синдрома лежит механизм «порочного круга», когда повторяющееся напряжение мышцы, возникающее в ответ на эмоциональный стресс, приводит к ее рефлекторному напряжению. В результате повышается возбудимость нонцицептивных нейронов в структурах ЦНС, в том числе мотонейронов передних рогов спинного мозга. Длительное тоническое напряжение ухудшает кровоснабжение мышечной ткани, приводит к гипоксии мышцы, ацидозу и выделению медиаторов воспаления, которые, в свою очередь связываясь с соответствующими рецепторами на мембране периферических окончаний мышечных ноцицепторов, повышают их чувствительность к боли (сенситизация). Появляются локусы болезненных мышечных уплотнений, что еще больше усиливает афферентный

поток ноцицептивных импульсов в задние рога спинного мозга и другие отделы ЦНС. Высокий уровень депрессии и тревожности, выявляемый у большинства пациентов с ГБН, облегчает болевую трансмиссию и способствует хронизации болевого синдрома.

20.10.3. Классификация

В соответствии с последней версией Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной болью (МКГБ-3 бета-версия, 2013), ГБН относится к первичным (доброкачественным) цефал-гиям, которые не связанны с органическим поражением головного мозга и других структур, расположенных в области головы и шеи (см. табл. 20.1).

ГБН подразделяют на эпизодическую (ЭГБН), возникающую не более 15 дней в течение 1 мес (или 180 дней в течение года), и хроническую формы (ХГБН) - более 15 дней в месяц (или более 180 дней в течение года), ЭГБН - на частую и нечастую (табл. 20.13). В зависимости от наличия или отсутствия мышечной дисфункции различают ЭГБН и ХГБН «с напряжением» и «без напряжения перикра-ниальных мышц». При невыполнении одного или более диагностических критериев ГБН может быть выставлен диагноз «Возможная ГБН».

Таблица 20.13. Классификация головной боли напряжения (МКГБ-3 бета, 2013)

2.1. Нечастая ЭГБН
2.1.1. Нечастая ЭГБН, сочетающаяся с напряжением (болезненностью) перикраниальных мышц
2.1.2. Нечастая ЭГБН, не сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц
2.2. Частая ЭГБН
2.2.1. Частая ЭГБН, сочетающаяся с напряжением пери-краниальных мышц
2.2.2. Частая ЭГБН, не сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц
2.3. ХГБН
2.3.1. ХГБН, сочетающаяся с напряжением перикраниаль-ных мышц
2.3.2. ХГБН, не сочетающаяся с напряжением перикрани-альных мышц
2.4. Возможная ГБН
2.4.1. Возможная нечастая ЭГБН
2.4.2. Возможная частая ЭГБН
2.4.3. Возможная ХГБН

20.10.4. Клиническая картина и дифференциально-диагностические мероприятия

Эпизоды ГБ имеют продолжительность от 30 мин до нескольких дней, возможна постоянная ежедневная боль. ГБ, как правило, диффузная, двусторонняя, с вовлечением лба, висков, темени, затылка или всей головы; слабой или умеренной интенсивности (не более 6-7 баллов по визуальной аналоговой шкале боли), не пульсирующая, а сжимающая по типу «обруча» или «каски». Боль не усиливается при

обычной физической нагрузке, сопровождающие симптомы в целом не характерны, однако возможна легкая тошнота, иногда анорексия без тошноты и рвоты; фотофобия и фонофобия также могут сопровождать ГБ, но не развиваются одновременно, как при мигрени.

Диагностика ГБН осуществляется в соответствии с диагностическими критериями МКГБ-3 бета и является клинической, то есть основывается на анализе жалоб, данных анамнеза и нормальных данных неврологического осмотра.

Дополнительные исследования не показаны, поскольку не выявляют специфических для ГБН изменений. Они проводятся только при наличии показаний, главное из которых - подозрение на симптоматический характер цефалгии, то есть сомнение в вероятном клиническом диагнозе ГБН (см. табл. 20.320.5). При типичной клинической картине после беседы, осмотра пациента и анализа соответствия клинических проявлений диагностическим критериям МКГБ-3 бета следует выставить пациенту диагноз «ЭГБН» или «ХГБН» и назначить адекватное лечение.

Таблица 20.14. Обобщенные диагностические критерии головной боли напряжения (МКГБ-3 бета, 2013)

A. Продолжительность ГБ от 30 мин до 7 дней. B. ГБ имеет как минимум две из следующих характеристик: • двусторонняя локализация; • давящий/сжимающий/не пульсирующий характер; • легкая или умеренная интенсивность; • боль не усиливается от обычной физической активности (ходьба, подъем по лестнице). C. Оба симптома из нижеперечисленных: • отсутствие тошноты или рвоты; • только фотофобия или только фонофобия. D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета.

Объективный осмотр. Как правило, в неврологическом статусе пациентов с ГБН не обнаруживается органических нарушений. Во время осмотра могут выявляться признаки повышенной тревожности, гипервентиляции, неспособности пациента к психологической и мышечной релаксации.

В связи с частыми жалобами на напряжение и болезненность мышц шеи и затылка, важной частью осмотра является оценка состояния перикраниальных мышц. Показано, что из трех диагностических приемов - обычная пальпация, ЭМГ с поверхностными электродами и альгометрия - пальпаторный метод является наиболее чувствительным при обследовании перикраниальных мышц у больных ГБН и мигренью. Пальпацию следует проводить мелкими вращательными движениями вторым и третьим пальцами

при надавливании в области височных, жевательных, грудино-ключично-сосцевидных, трапециевидных, а также задней группы мышц шеи (ременные, нижние косые). Диагноз «шейный мышечно-тонический синдром» или «напряжение перикраниальных мышц» ставится при наличии выраженной болезненности вплоть до «симптома прыжка» (из-за боли в мышцах пациент активно сопротивляется пальпации) в двух или более мышечных группах.

При выявлении повышенной чувствительности (болезненности) мышц головы и шеи следует поставить диагноз «ЭГБН (ХГБН) с напряжением перикраниальных мышц». В табл. 20.15 для примера представлены диагностические критерии ХГБН, сочетающейся с напряжением перикраниальных мышц.

Таблица 20.15. Диагностические критерии хронической головной боли напряжения, сочетающейся с напряжением перикраниальных мышц

A. ГБ, возникающая ≥15 *дней в месяц на протяжении в среднем более 3 мес* (≥180 дней в год), отвечающая критериям B–D. B. ГБ продолжается в течение нескольких часов или имеет постоянный характер. C. Как минимум две из следующих характеристик: 1) двусторонняя локализация; 2) давящий/сжимающий/не пульсирующий характер; 3) легкая или умеренная интенсивность; 4) боль не усиливается от обычной физической активности (ходьба, подъем по лестнице). D. Оба симптома из нижеперечисленных: 1) только фото-, фонофобия или легкая тошнота; 2) отсутствие умеренной или сильной тошноты или рвоты. E. Повышенная болезненность перикраниальных мышц при пальпации. F. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета

Кроме того, пациенты с ГБН часто жалуются на повышенную тревожность, сниженный фон настроения, тоску, апатию или, наоборот, агрессивность и раздражительность, плохое качество ночного сна. Степень этих проявлений может варьировать от легкой до тяжелой. Значительную депрессию наиболее часто обнаруживают у пациентов с ХГБН, она поддерживает мышечное напряжение и болевой синдром, приводя к серьезной дезадаптации этих пациентов. У ряда пациентов отмечаются выраженные личностные расстройства - соматоформные и сенесто-ипо-хондрические в виде

разнообразных соматических и болевых жалоб. Ведение таких пациентов всегда представляет большие трудности и может потребовать участие психиатра.

20.10.5. Провоцирующие факторы

Основными факторами риска ГБН являются «плохое состояние здоровья» в соответствии с самооценкой пациентов, неспособность к психологическому и мышечному расслаблению и недостаточный ночной сон; самые частые провоцирующие факторы - эмоциональный стресс (острый или хронический) и позное напряжение (длительное пребывание головы и шеи в вынужденной неудобной позе). При отвлечении внимания, положительных эмоциях, мышечном расслаблении боль может ослабевать или полностью исчезать, при возобновлении триггеров возвращается вновь. Эмоциональный стресс является фактором, вызывающим и поддерживающим мышечное напряжение.

20.10.6. Клинические разновидности.

Дифференциальная диагностика

При нечастой ЭГБН пациенты редко обращаются к врачу. Как правило, специалисту приходится сталкиваться с частой эпизодической и ХГБН. Основное отличие ЭГБН от хронической состоит в количестве дней с головной болью в течение месяца. Остальные клинические проявления обеих форм схожи.

20.10.6.1. ХРОНИЧЕСКАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ

ХГБН - расстройство, происходящее из ЭГБН и проявляющееся очень частыми или ежедневными эпизодами цефалгии продолжительностью от нескольких минут до нескольких суток. Так же как и ХМ, **хроническая ГБ напряжения** представляет собой форму хронической ежедневной ГБ, отличающуюся наиболее тяжелым течением и всегда сопряженную с выраженной дезадаптацией пациентов.

При ХГБН головные боли возникают в течение 15 дней в месяц и более на протяжении в среднем более 3 мес (не менее 180 дней в году). При тяжелом течении может совсем не отмечаться безболевых промежутков, и пациенты испытывают цефалгию постоянно, изо дня в день. Важный диагностический признак ХГБН - предшествующая история ЭГБН (так же как для установления диагноза «ХМ», необходимо наличие в анамнезе типичных эпизодических мигренозных приступов).
К основным факторам риска учащения (хрониза-ции) болевых эпизодов ГБН относятся психические нарушения и лекарственный абузус (избыточное применение обезболивающих препаратов).

Среди **психических факторов,** предрасполагающих к хронизации боли, на первом месте стоит депрессия. Частым механизмом формирования хронического стресса и депрессии может быть накопление травмирующих жизненных событий. Показано

также, что особые характеристики личности (в первую очередь соматоформные и сенесто-ипохондриче-ские проявления) и выбор пациентом несовершенных поведенческих стратегий преодоления боли также играют важную роль в трансформации ЭГБН и в ХГБН.

Второй важнейший фактор хронизации - **лекарственный абузус.** В большинстве стран мира абузус и связанная с ним ЛИГБ у пациентов с ГБН обусловлены избыточным приемом простых анальгетиков, в России - комбинированных анальгетиков (в том числе содержащих кодеин, кофеин, барбитураты).

Если пациент с ХГБН злоупотребляет лекарственными средствами, что соответствует диагностическим критериям ГБ при избыточном применении лекарственных препаратов (ЛИГБ), следует устанавливать два диагноза, например: «ХГБН с дисфункцией перикраниальных мышц. ЛИГБ, связанная с избыточным приемом комбинированных анальгетиков».

В очень редких случаях картина ГБН возникает у лиц, не имевших до этого жалоб на цефалгии, то есть с самого начала формируется хронический тип течения ГБН (в течение первых 1-3 дней после появления ГБ, как бы минуя стадию ЭГБН). В этом случае следует установить диагноз **«новая ежедневно (изначально) персистирующая ГБ».** Важнейший фактор диагностики новой ежедневно персистирующей ГБ - способность пациента точно вспомнить начало боли, ее изначально хронический характер.

20.10.6.2. СОЧЕТАНИЕ МИГРЕНИ И ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ

У некоторых пациентов отмечают сочетание эпизодической мигрени и ЭГБН. Как правило, это пациенты с типичным анамнезом мигрени, у которых со временем появляются приступы ЭГБН. Ввиду явных различий этих двух форм цефалгии пациенты, как правило, отличают приступы мигрени от приступов ЭГБН.

Сложнее обстоит дело, если возникает необходимость дифференцировать ХГБН и ХМ, когда приступы мигрени утрачивают типичность. Если из расспроса не удается установить, сколько эпизодов цефалгии соответствует критериям ХМ, а сколько - ХГБН, следует предложить пациенту в течение определенного времени (1-2 мес) вести диагностический дневник ГБ, отмечая в нем клинические проявления, провоцирующие и облегчающие факторы каждого болевого эпизода. При этом наряду с диагностическими критериями следует опираться на анамнестические сведения: предшествующую историю эпизодических ГБН для хронической цефалгии напряжения и типичных эпизодических мигренозных приступов и мигреноз-ных триггеров для ХМ.

Помимо мигрени и ЛИГБ дифференциальную диагностику у пациентов с ГБН проводят также с цер-викогенной ГБ и ГБ, связанной с интракраниальной венозной дисфункцией (тромбоз венозных синусов) и ГБ, связанной с идиопатической внутричерепной

гипертензией. Для облегчения дифференциального диагноза также целесообразно ведение пациентом дневника ГБ.

Необходимо помнить о возможном сочетании ГБН с другими типами первичных и вторичных цефалгий: ГБН и ГБ, связанной с повышением АД, апноэ во сне, дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава и др.

20.10.7. Лечение

Исходя из основных механизмов формирования ГБН, лечение должно быть комплексным и направлено в первую очередь на нормализацию эмоционального состояния пациента и устранение мышечного напряжения, при необходимости - на коррекцию других коморбидных нарушений и лекарственного абузуса.
Лечение ГБН включает купирование болевых эпизодов и профилактическое лечение. Перед выбором лечебной тактики следует провести поведенческую терапию (см. подраздел 20.8 «Общие принципы ведения пациентов с первичными цефалгиями»).

20.10.7.1. КУПИРОВАНИЕ БОЛЕВЫХ ЭПИЗОДОВ

При купировании приступов ГБН наибольшей эффективностью обладают простые анальгетики и НПВП (табл. 20.16). Лечение этими препаратами может применяться у пациентов с ЭГБН при частоте приступов не более 2 раз в неделю (не более 8 болевых дней в месяц); при большей частоте болевых эпизодов возникает риск лекарственного абузуса и развития ЛИГБ.

Использование простых анальгетиков не должно превышать 14 дней в месяц по двум причинам: во-первых, с увеличением частоты использования их эффект снижается, во-вторых, возникает риск развития ЛИГБ. Препаратом первого выбора может считаться ибупрофен в дозе 400 мг.

Таблица 20.16. Препараты для купирования приступа головной боли напряжения с доказанной эффективностью

Препараты	Разовая доза, мг	Уровень рекомендаций	Нежелательные явления
Ибупрофен	200-800	A	НПВС-гастропатия, риск кровотечения
Кетопрофен	25	A	То же
Ацетилсали-	500-	A	То же
циловая	1000		
кислота			
Напроксен	375-500	A	То же
Диклофенак	12,5100	A	То же
Парацетамол	1000	A	Меньше, чем у НПВС

Хорошей эффективностью нередко обладает флу-пиртин, имеющий комплексное противоболевое и миорелаксирующие действие. Для купирования эпизодов ГБ не рекомендованы: любые препараты на основе метамизола натрия в связи с высоким риском развития агранулоцитоза, триптаны, опиоидные анальгетики, миорелаксанты, а также комбинированные обезболивающие препараты, содержащие помимо

простого анальгетика кофеин, кодеин, барбитураты (в связи с высоким риском лекарственного абузуса и формирования ЛИГБ).

20.10.7.2. ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Профилактическая терапия показана пациентам с хронической формой ГБН и частой ЭГБН. Для профилактики ГБН чаще всего применяют антидепрессанты, эффект которых обусловлен их собственным противоболевым действием вследствие усиления активности нисходящих антиноцицептивных (противоболевых) систем (табл. 20.17). Препаратом первого выбора является амитриптилин, меньшей эффективностью обладают миртазапин и венлафаксин. К препаратам третьего выбора относятся другие три- и тетрацикли-чекие антидепрессанты, кломипрамин, мапротилин и миансерин. При отсутствии эффекта через 4 нед от момента достижения максимальной дозы или при плохой переносимости амитриптилина могут быть рекомендованы препараты второго выбора миртазапин.

Таблица 20.17. Препараты для профилактического лечения головной боли напряжения с доказанной эффективностью

Препараты	**Суточная доза, мг**	**Уровень рекомендаций**
Амитриптилин	30-75	A
Миртазапин	30	B
Венлафаксин	150	B
Кломипрамин	75-150	B
Мапротилин	75	B
Миансерин	30-60	B

Оценка эффекта должна производиться через 1-3 мес после начала приема препарата в рекомендованной дозе; при отсутствии эффекта необходима отмена выбранного профилактического средства, использование другого препарата или комбинации средств. При наличии положительного эффекта лечения антидепрессантами каждые 6-12 мес рекомендуется делать попытку прекращения лечения.

Другие подходы (недостаточный уровень доказательности при ГБН) *включают:*

• антидепрессанты группы СИОЗС - целесообразно применение СИОЗС при сочетании ГБН с паническими и/или фобическими расстройствами; при более тяжелой степени комор-бидных психических нарушений необходимы консультация и дальнейшее наблюдение психиатра;

• нейролептики - при наличии сенесто-ипохон-дрических нарушений;

• антиконвульсанты (топирамат, габапентин) - могут быть рекомендованы как препараты резерва для превентивного лечения ГБН в случае неэффективности или непереносимости антидепрессантов;

• миорелаксанты - могут применяться в качестве дополнительной терапии ХГБН, особенно у пациентов с выраженным напряжением пери-краниальных мышц: тизанидин, толперизон.

В ряде исследований хорошую эффективность при лечении мышечного напряжения у пациентов с ГБН показал препарат тизанидин, который обладает не только миорелаксирующим, но и непосредственно обезболивающим действием. Подавляя высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров на спинальном уровне, тизанидин уменьшает проявления мышечного спазма, тем самым прерывая «порочный круг» пролонгированного мышечного напряжения и уменьшая боль.
Кроме того, препарат обладает также и гастропро-тективным действием, поэтому при одновременном применении с НПВС этот миорелаксант усиливает их обезболивающее и противовоспалительное действие, что позволяет снизить дозу НПВС и уменьшить риск возникновения гастропатий.

Начальная доза тизанидина - 2 мг на ночь; затем возможно титрование дозы до 8 мг/сут, например, 2 мг утром и днем и 4 мг на ночь. Продолжительность терапии при хорошей переносимости от 3 нед до 2 мес.

Клинические исследования не подтвердили эффективность ботулинического токсина в профилактике ГБН.

20.10.7.3. НЕЛЕКАРСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ

Несмотря на умеренную доказательную базу, нелекарственные методы целесообразно комбинировать с основной медикаментозной терапией ГБН (табл. 20.18).

Наибольшей эффективностью обладает метод БОС. Серия повторных сеансов (от 8 до 15) позволяет существенно снизить частоту эпизодов ГБН и уровень тревоги.

Таблица 20.18. Нелекарственные методы лечения головной боли напряжения

Метод лечения	Уровень рекомендаций
Психо-поведенческие методы	
• Электромиографическая биологиче-	A
ская обратная связь (ЭМГ-БОС)*	
• Когнитивно-поведенческая терапия	C
• Релаксационный тренинг	C
• Физиотерапия	C
• Акупунктура	C

* БОС-тренинг с обратной связью по электрической активности мышц скальпа и шеи.

По данным некоторых клинических исследований, при ГБН показана эффективность блокад триггерных точек с использованием местных анестетиков (лидо-каин, бупивакаин). Рекомендуется использовать блокады триггерных точек как дополнительный способ терапии в комбинации с другими нелекарственными методами лечения и фармакотерапией. По эффективности не получено достоверных

отличий между блокадами, содержащими только местный анестетик или комбинацию в виде анестетика и глюкокортико-стероидов.

В дополнение к перечисленным нелекарственным методам могут быть рекомендованы общеукрепляющие и водные процедуры, фитнес, массаж воротниковой зоны.

20.11. ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ (АБУЗУСНАЯ) ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

20.11.1. Определение и эпидемиология

ЛИГБ, или абузусная головная боль, в МКГБ-3 бета описывается как «цефалгия, возникающая >15 дней в месяц на протяжении >3 мес, развивающаяся в результате регулярного избыточного применения препаратов для купирования ГБ» (чаще 10-15 дней в месяц, в зависимости от вида препарата); как правило, является осложнением предшествующей первичной ГБ (мигрени или ГБН) и облегчается после отмены препарата(ов) злоупотребления.

Абузусная головная боль занимает как бы промежуточное положение между вторичными и первичными ГБ: с одной стороны, эта форма является осложнением первичных форм ГБ, с другой - относится к вторичным цефалгиям - *ГБ, связанным с различными веществами или их отменой (раздел 8 МКГБ-3* бета). Кроме того, наряду с ХГБН и хронической мигренью абузусная головная боль является одной из форм хронической ежедневной головной боли.

ЛИГБ занимает третье место по частоте после ГБН и мигрени. Распространенность в популяции составляет около 1-2% у взрослых и 0,5% у лиц юношеского возраста; среди всех видов цефалгий частота ЛИГБ достигает 15-20%, а среди пациентов специализированных центров ГБ - 10%. ЛИГБ чаще встречается у женщин (М:Ж=1:3-5).

Установлено, что ЛИГБ может возникать при злоупотреблении любыми препаратами, купирующими ГБ. К числу потенциально опасных медикаментов относятся: комбинированные анальгетические препараты, производные эрготамина, опиоиды, НПВС, а также специфические препараты для купирования приступов мигрени - триптаны. Среди всех видов ЛИГБ наибольшее клиническое значение в России принадлежит «ГБ при избыточном применении анальгетиков или комбинированных анальгетиков» (то есть комбинации анальгетиков с кодеином, кофеином и т.д.). Лекарственный абузус - основной фактор трансформации эпизодической цефалгии в хроническую.

20.11.2. Этиология и патогенез

ЛИГБ может возникать при злоупотреблении любыми препаратами, купирующими ГБ. Для определения «злоупотребления/абузуса» важны такие понятия, как «продолжительность приема препарата» и «количество дней с лечением в неделю». Важным является не только число доз обезболивающих в месяц, но и частота их приема. Чередование периодов частого применения препарата с относительно продолжительными периодами без лечения гораздо реже приводит к формированию абузусной головной боли. Основную группу риска по развитию ЛИГБ составляют пациенты с частотой приступов ГБ (болевых дней) 10 и более в месяц.

Обычно пациенты с ЛИГБ исходно имеют эпизодическую мигрень или ЭГБН, затем происходит учащение болевых эпизодов. В роли факторов хронизации чаще всего выступают эмоциональный стресс, развитие депрессии и тревоги, присоединение другого болевого синдрома. Нарастание частоты болевых приступов ведет к увеличению приема обезболивающих, что в конце концов приводит к ежедневному и многократному приему препаратов. С течением времени облегчение от обезболивающих становится преходящим и неполным, что вынуждает пациентов вновь и вновь принимать лекарства.

Показано, что аффективные расстройства, в первую очередь депрессия, способствуют развитию психологической зависимости от лекарств. Злоупотребление медикаментами чаще обнаруживается у лиц с депрессией, чем без нее. ЛИГБ также коморбидна с тревогой, обсессиями и компульсиями, катастрофизацией, психологической зависимостью.

В числе дополнительных факторов, способствующих развитию злоупотребления лекарственными средствами, можно назвать:

• прием анальгетика «впрок» с целью предотвратить появление ГБ, обусловленный страхом/ тревогой перед возможной болью;
• появление более сильной боли при попытке отмены обезболивающих препаратов;

• прием обезболивающих препаратов по другим показаниям (например, пациент с мигренью регулярно принимает анальгетики по поводу артрита, боли в спине или зубной боли);

• другие зависимости (например, злоупотребление алкоголем или наркотиками).

С течением времени и увеличением частоты атак у пациентов с ЛИГБ формируется дисфункция ноцицептивных систем мозга: сенситизация периферических и активация «немых» ноцицепторов **тригемино-васкулярной системы,** гиперчувствительность нейронов ядра тройничного нерва, а также недостаточность нисходящих ингибиторных (антиноцицептивных) путей. В качестве одного из ведущих механизмов формирования ЛИГБ обсуждается феномен гипералгезии, возникающей на фоне длительного приема обезболивающих препаратов. Нейрохимическими коррелятами сенситизации служат повышение уровня глутамата, субстанции Р, кальцитонин-ген-родственного пептида, нейрокини-на А, нейротрофического фактора роста. Важная роль принадлежит также активации NMDA-рецепторов и повышению уровня глутамата.

20.11.3. Классификация. Клинические варианты

В МКГБ-3 бета ЛИГБ описывается в п. 8.2 раздела 8 «ГБ, *связанные с различными веществами или их отменой»* и подразделяется на подтипы в зависимости от

препарата(ов), вызвавших абузус («виновные» препараты, или препараты злоупотребления) (табл. 20.19).

Таблица 20.19. Головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов (МКГБ-3 бета, 2013)

Форма ЛИГБ	Число дней приема препарата в месяц
8.2.1. ГБ, связанная с избыточным приемом эрготамина	Регулярный прием эрготами-на >10 дней/мес в течение >3 мес
8.2.2. ГБ, связанная с избыточным приемом триптанов	Регулярный прием одного или более триптанов >10 дней/мес в течение >3 мес
8.2.3.1. ГБ, связанная с избыточным приемом парацетамола	Регулярный прием парацетамола >15 дней/мес в течение >3 мес
8.2.3.2. ГБ, связанная с избыточным приемом ацетилсалициловой кислоты	Регулярный прием ацетилсалициловой кислоты >15 дней/мес в течение >3 мес
8.2.3.3. ГБ, связанная с избыточным приемом других НПВС	Регулярный прием одного или более НПВС >15 дней/мес в течение >3 мес

Окончание табл. 20.19

Форма ЛИГБ	Число дней приема препарата в месяц
8.2.4. ГБ, связанная с избыточным приемом опиоидов	Регулярный прием одного или более опиоидов >10 дней/мес в течение >3 мес
8.2.5. ГБ, связанная с избыточным приемом комбинированных анальгетиков	Регулярный прием одного или более комбинированных анальгетиков >10 дней/мес в течение >3 мес
8.2.6. ГБ, связанная с избыточным приемом препаратов нескольких классов, однако без злоупотребления по отдельным препаратам	Регулярный прием любой комбинации эрготамина, триптанов, простых анальгетиков, НПВС и комбинированных анальгетиков >10 дней/мес в течение >3 мес без злоупотребления отдельным препаратом или классом препаратов
8.2.7. ГБ, связанная с избыточным приемом препаратов нескольких классов	Регулярный прием любой комбинации эрготамина, триптанов, простых анальгетиков, НПВС и комбинированных анальгетиков >10 дней/мес в течение >3 мес, сложно установить состав, количество и паттерн принимаемых препаратов
8.2.8. ГБ, связанная с избыточным приемом других препаратов	Регулярный прием других препаратов >10 дней/мес в течение >3 мес

20.11.4. Клиническая картина

Клиническая картина ЛИГБ напоминает ГБН и проявляется почти ежедневными тупыми болями во всей голове давящего или сжимающего характера незначительной или умеренной интенсивности. В отличие от ГБН наибольшая сила боли отмечается, как правило, в утренние часы (как синдром отмены после ночного перерыва в приеме обезболивающих); нередко ГБ пробуждает пациентов от ночного сна, вынуждая принимать обезболивающий препарат.

ЛИГБ может иметь разнообразные клинические проявления у разных пациентов даже на протяжении суток, от мигренеподобных до присущих ГБН. Типичны жалобы на ощущение усталости, дурноты, снижение работоспособности, трудности концентрации внимания, раздражительность, нарушения сна; возможен страх появления или усиления боли, что заставляет пациентов принимать анальгетики «впрок».

Значительное усиление болевых ощущений может происходить при малейшей физической или интеллектуальной нагрузке, а также в случаях, когда прием препаратов прерывают. Обезболивающие препараты вызывают преходящее и обычно неполное облегчение цефалгии, что вынуждает пациентов вновь и вновь принимать лекарства.

У пациентов с мигренью на фоне постоянной тупой боли несколько раз в месяц могут возникать более или менее типичные приступы мигрени: сильная пульсирующая односторонняя боль, сопровождающаяся тошнотой/рвотой, чувствительностью к звукам и свету (ХМ).

20.11.5. Дифференциально-диагностические мероприятия

Диагностика ЛИГБ является клинической и основывается на анализе характера ГБ, анамнеза (исходного типа цефалгии) и сведений о числе и кратности приема обезболивающих препаратов. Дневник ГБ существенно облегчает получение необходимой информации. Поскольку методов обследования, подтверждающих диагноз ЛИГБ, не существует, направление пациентов на дополнительные исследования нецелесообразно.

Правила постановки диагноза. После установления исходного типа цефалгии и выявления факта абузуса необходимо соотнести клинические проявления с диагностическими критериями ЛИГБ. При соблюдении этих критериев следует установить два диагноза, например «Хроническая мигрень без ауры. ЛИГБ, *связанная с избыточным применением трип-танов»* или «ХГБН с дисфункцией перикраниальных мышц. ЛИГБ, *связанная с избыточным применением комбинированных анальгетиков»*. Поскольку одним из факторов, усиливающих лекарственный абузус, может быть *прием обезболивающих препаратов по другим показаниям* (боли в спине, артралгии, цервикалгии, мышечные боли), при беседе с пациентом необходимо расспросить его о возможных болевых синдромах другой локализации и применяемом лечении.

В табл. 20.20 представлены обобщенные диагностические критерии ЛИГБ и двух наиболее частых ее разновидностей.

Таблица 20.20. Обобщенные диагностические критерии лекарственно-индуцированной головной боли (МКГБ-3 бета, 2013)

А. ГБ, возникающая >15 дней в месяц у пациента, исходно имеющего ГБ.
В. Регулярное на протяжении более чем трех месяцев злоупотребление одним или более препаратами для купирования острого приступа и/или симптоматического лечения ГБ.
С. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета.

ГБ при избыточном применении триптанов

А. ГБ, отвечающая критериям 8.2. ЛИГБ.
В. Регулярный прием одного или более триптанов в любых лекарственных формах в течение >10 дней в месяц на протяжении >3 мес.

ГБ при избыточном применении комбинированных анальгетиков

А. ГБ, отвечающая критериям 8.2. ЛИГБ.
В. Регулярный прием одного или более комбинированных анальгетиков в течение >10 дней в месяц на протяжении >3 мес

Дифференциальная диагностика при наличии у пациента лекарственного абузуса нередко представляет трудности. Чаще всего приходится дифференцировать ЛИГБ от ХГБН и ХМ. Наличие в анамнезе типичных эпизодических приступов мигрени или ГБН указывает на исходный тип ГБ, а злоупотребление препаратами в течение последних месяцев или лет позволяет предположить, что трансформация эпизодической формы ГБ в хроническую произошла под влиянием абузуса, и заподозрить ЛИГБ.

Среди вторичных цефалгий схожая с ЛИГБ картина наблюдается при синдромах низкого ликвор-ного давления (спонтанная или посттравматическая ликворея) и повышенного ликворного давления без отека диска зрительного нерва. Следует также исключать и более редкие причины, например ГБ, связанные с патологией черепа, шеи, глаз, ушей, носа, синусов, зубов, полости рта. Схожие с ЛИГБ цефал-гии встречаются у пациентов с закрытоугольной глаукомой и другими заболеваниями глаз, а также при патологии краниоцервикального перехода (аномалия Киари и др.).

20.11.6. Лечение

Ведение пациентов с ЛИГБ является комплексным. Важнейшая роль принадлежит *поведенческой терапии.* Первой и необходимой мерой является разъяснение пациенту причины ГБ, то есть взаимосвязи между регулярным приемом обезболивающих препаратов и возникновением цефалгии. Необходимо, во-первых, объяснить пациенту, что «лечение», которое он принимает от своей ГБ, по существу служит ее причиной, во-вторых, разъяснить, что единственный путь к облегчению ГБ - отмена препарата(ов) злоупотребления.

Лечение ЛИГБ следует начинать сразу после ее выявления. Прогноз заболевания зависит от длительности злоупотребления препаратами. *Основные цели ведения пациентов с абузусной головной болью включают:*

1) отмену «виновного» препарата(ов);

2) при необходимости дезинтоксикацию;

3) подбор альтернативного препарата для купирования ГБ;

4) уточнение характера первичной формы ГБ (мигрень или ГБН);

5) профилактическую медикаментозную терапию ЛИГБ и первичной формы ГБ;

6) профилактику рецидива.

20.11.6.1. ОТМЕНА ПРЕПАРАТА ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ

Основной метод лечения ЛИГБ - полный отказ от приема «виновного» препарата(ов) или существенное снижение его (их) потребления. Отмену неопиоидных анальгетиков и триптанов можно проводить в амбулаторных условиях, тогда как отмена опиоидов, барбитурат- и бензодиазепин-содержа-щих анальгетиков должна проводиться в условиях стационара/дневного стационара. Отмена неопио-идных анальгетиков и триптанов может проводиться одномоментно, отмену опиоидов, барбитурат- и бензодиазепин-содержащих анальгетиков лучше проводить постепенно. При отмене часто возникают «симптомы отмены» (усиление ГБ, тошнота, рвота, артериальная гипотензия, тахикардия, нарушения сна, беспокойство, тревожность, раздражительность), которые отмечаются со 2-х по 10-е сутки, но могут сохраняться до 4 нед. Для их коррекции применяют детоксикацию.

20.11.6.2. ПОДБОР АЛЬТЕРНАТИВНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

Подбор альтернативного препарата для купирования ГБ необходим для сохранения возможности купирования болевых эпизодов после отмены «виновного» препарата. Препарат злоупотребления следует заменить на обезболивающее средство другой фармакологической группы, а при неэффективности - на другой препарат той же фармакологической группы.
В качестве симптоматических средств для облегчения ГБ отмены возможно использование НПВС длительного действия напроксена (500 мг/сут) или флупиртина (300 мг/сут) в течение 3-4 нед. При тошноте/рвоте: метоклопрамид 10-20 мг внутрь или в/м или в свечах. В период отмены и лечения ЛИГБ суммарное количество любых обезболивающих не должно превышать 8-10 доз в месяц, а в идеале должно быть сведено к минимуму (до 3-5 доз в месяц).

20.11.6.3. ДЕТОКСИКАЦИЯ

Лечение симптомов отмены: позволяет быстро (в течение 7-10 дней) уменьшить клинические проявления ЛИГБ, в том числе симптомы периода отмены. Ниже приведена схема детоксикации:

• кортикостероиды: дексаметазон раствор для инъекций 4-8 мг на 200,0-400,0 физ. р-ра внутривенно капельно 7-10 дней или преднизолон внутрь (1 г на кг веса: в среднем 60 мг в сутки с постепенным снижением дозы на 1-2 т каждые 3 дня в течение 1-2 нед вплоть до отмены - 7 дней;

• амитриптилин 2,0 мл на 100 мл физ. р-ра внутривенно капельно 7 дней;

• регидратация - потребление жидкости не менее 2 л в сутки, инфузии физ. р-ра - 200,0-400,0 мл/ сут.

Другие подходы к лечению ЛИГБ включают применение бензодиазепинов (клоназепам) и нейролептиков (хлорпромазин).

20.11.6.4. ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Выбор профилактического лечения при ЛИГБ зависит от исходной формы цефалгии. Для ее уточнения необходим тщательный анализ анамнестических сведений в начале заболевания. После установления исходной формы ГБ - ГБН или мигрень - одновременно с отменой «виновного» препарата и детокси-кацией следует начать профилактическую терапию. Наиболее эффективными у пациентов с ГБН+ЛИГБ является курс амитриптилина (25-75 мг в сутки в течение 2-4 мес); у пациентов с ХМ+ЛИГБ (особенно с триптановым абузусом) доказанной эффективностью обладают топирамат (50-200 мг) и onabotulinumtoxin A (по протоколу PREEMPT).

Наряду с медикаментозными для лечения ЛИГБ могут применяться и нелекарственные методы: релаксационная терапия, БОС, когнитивно-поведенческая психотерапия.

Наиболее эффективные подходы к лечению ЛИГБ приведены в табл. 20.21.

20.11.7. Прогноз

Каждый пациент, которому проводится отмена препарата, нуждается в динамическом наблюдении с целью эмоциональной поддержки и оценки эффективности. Нормализация состояния после отмены «виновного» препарата и лечения абузуса может занять 12 нед и более. У большинства больных восстановление исходного типа ГБ наблюдается в срок до двух месяцев.

К сожалению, большинство пациентов через какое-то время возобновляют прием обезболивающих. Показано, что рецидив абузусной головной боли в течение последующих пяти лет отмечается у 40% пациентов, этот риск наиболее высок в течение первого года после отмены препарата злоупотребления. Поэтому

большинство пациентов требуют длительного наблюдения даже после успешного лечения абузуса. Желательно максимально отсрочить возврат к приему абузусного препарата. При необходимости препарат можно вновь с осторожностью начать принимать через 2 мес. Важно предупредить пациента о вероятности возвращения абузусной головной боли и разъяснить ему необходимость строго контролировать количество обезболивающих препаратов (не более 8-10 доз в месяц).

Таблица 20.21. Подходы к лечению лекарственно-индуцированной головной боли

Уровень доказательности B	Уровень доказательности C	Мнение экспертов
• Совет по прекращению приема абузусного препарата, обучение пациента. • Преимущества отмены в условиях стационара. • Профилактическое лечение топира-матом. • Профилактическое лечение онаботу-лотоксином А. • Кортикостероиды для лечения ГБ отмены	• Начало профилактической терапии с первого дня отмены абузусного препарата	• Преимущест во одномо мент ной отмены абузус-ного препарата за исключением барбитуратов, бензодиазе пинов, опиоидов. • Отмена барбитуратов, бензодиазепинов, опиои-дов в условиях стационара. • Длительное наблюдение пациентов после периода отмены, профилактика рецидива

20.12. КЛАСТЕРНАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ И ДРУГИЕ ТРИГЕМИНАЛЬНЫЕ ВЕГЕТАТИВНЫЕ (АВТОНОМНЫЕ) ЦЕФАЛГИИ

20.12.1. Классификация

Понятие ТВЦ объединяет несколько редких форм первичной ГБ, сочетающих в себе как черты цефалгии, так и типичные черты краниальных парасимпатических невралгий. В связи с недостаточной осведомленностью врачей диагностика ТВЦ часто вызывает сложности. ТВЦ включены в раздел 3 современной версии МКГБ-3 бета 2013 г. (табл. 20.22).

Таблица 20.22. Кластерная головная боль и другие тригеми-нальные вегетативные цефалгии (МГКБ-3 бета, 2013)

3.1. Кластерная (пучковая) головная боль (ПГБ)
3.1.1. Эпизодическая ПГБ
3.1.2. Хроническая ПГБ
3.2. Пароксизмальная гемикрания
3.2.1. Эпизодическая пароксизмальная гемикрания
3.2.2. Хроническая пароксизмальная гемикрания
3.3. Кратковременные односторонние невралгические приступы головной боли (КОНГБ)
3.3.1. КОНГБ с инъецированием конъюнктивы и слезотечением (КОНКС)
3.3.1.1. Эпизодический КОНКС
3.3.1.2. Хронический КОНКС
3.3.2. КОНГБ с краниальными вегетативными симптомами [Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks

with cranial autonomic symptoms (SUNA)]
3.3.2.1. Эпизодический SUNA
3.3.2.2. Хронический SUNA
3.4. Гемикрания континуа *(Hemicrania continua)*
3.5. Возможная тригеминальная вегетативная цефалгия
3.5.1. Возможная ПГБ
3.5.2. Возможная пароксизмальная гемикрания
3.5.3. Возможная КОНГБ
3.5.4. Возможная гемикрания континуа

Среди всех ТВЦ наиболее распространена ПГБ. Реже встречаются пароксизмальная гемикрания, гемикрания континуа *(Hemicrania continua)* и кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъецированием конъюнктивы и слезотечением.

20.12.2. Этиология и механизм развития тригеминальных вегетативных цефалгий

Патогенез ТВЦ до конца не изучен. Феномен периодичности болевых эпизодов при ПГБ связывают с дисфункцией супрахиазмального ядра гипоталамуса. Патогенетическая роль гипоталамической дисфункции подтверждается целым рядом фактов: периодичностью и сезонностью течения ПГБ, тесной связью болевых приступов с фазами ночного сна, изменением поведения пациентов во время атаки, эффективностью препаратов лития в предотвращении приступов, а также ролью нарушений циркадианных ритмов в провокации болевых периодов.

Предполагается, что как периферические триггеры, так и центральные механизмы (например, нарушение цикла «сон-бодрствование» в результате сдвига биоритмов) могут приводить к активации супрахиаз-мального ядра гипоталамуса, что соответствует периоду болевого пучка; причины этой активации остаются неясными. По данным ПЭТ, во время болевого приступа у пациентов выявляется активация задних ядер гипоталамуса. Поскольку такой активационный паттерн не наблюдается во время приступа мигрени и других форм цефалгий, возбуждение именно этой области гипоталамуса считается специфическим патофизиологическим маркером ПГБ.

Активация супрахиазмального, преоптического и заднего ядер гипоталамуса за счет функциональных связей с ядром тройничного нерва, ядрами задних рогов С1-2, большим ядром шва, околопроводным серым веществом приводит к активации тригемино-васкулярной системы и каскаду изменений, лежащих в основе болевого синдрома и вегетативных проявлений: выделению болевых нейропептидов (кальцитонин-ген-родственного пептида, субстанции Р, ВИП), нейрогенному воспалению и дилатации сосудов ТМО и кавернозного синуса.

Типичные для ПГБ вегетативные проявления (инъецирование конъюнктивы, слезотечение, заложенность носа, ринорея) могут быть объяснены активирующим влиянием гипоталамуса (медиальное преоптическое ядро) на периферические парасиматические структуры (верхнее слюноотделительное ядро, крылонёбный ганглий). Кроме того, предполагают, что провоспалительные изменения в стенке сосудов (кавернозный синус, внутренняя сонная артерия) могут приводить к активации волокон симпатического сплетения и лежать в основе симпатических вегетативных проявлений (синдром Горнера) в период приступа ПГБ. В отличие от мигрени и ГБН, эмоциональный стресс, депрессия и другие психологические факторы не играют существенной роли в патогенезе и прогрессировании ПГБ и не оказывают влияния на течение заболевания.

20.12.3. Пучковая (кластерная) головная боль

Синонимы: пучковая мигрень (англ. cluster - пучок), гистаминная цефалгия, синдром Хортона, мигренозная невралгия Харриса, цилиарная невралгия, эритромелалгия головы, эритропрозопалгия Бинга.

Описание. Пучковая головная боль (ПГБ) - первичная форма цефалгии, проявляющаяся приступами очень интенсивной строго односторонней боли орбитальной, супраорбитальной, височной или смешанной локализации, продолжительностью 15-180 мин, возникающей ежедневно с частотой от 1 раза в 2 дня до 8 раз в сутки. Приступы на стороне боли сопровождаются одним или более из следующих симптомов: инъецирование конъюнктивы, слезотечение, заложенность носа, ринорея, потливость лба и лица, миоз, птоз, отечность век.

20.12.3.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота ПГБ в популяции невысока - 0,5-1%. Мужчины страдают в 3-4 раза чаще, чем женщины, дебют заболевания происходит в 20-40 лет. Однако возможно появление первых симптомов как в раннем детстве, так и в пожилом возрасте. ПГБ не является генетически обусловленным заболеванием: лишь у 5% пациентов эта форма ГБ носит наследственный характер.

20.12.3.2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наиболее типичные характеристики ПГБ - ее невыносимый характер, неоднократное повторение в течение дня и ночи, яркие вегетативные проявления на лице, а также своеобразное течение заболевания - возникновение болевых атак сериями, или «пучками». Длительность пучка - от нескольких недель до нескольких месяцев с четко выраженной ремиссией, длящейся от нескольких месяцев до нескольких лет (в среднем 2-3 года). У 10-15% пациентов отмечают хроническое течение без ремиссий, у 27% развивается лишь один эпизод пучковой ГБ. Для многих больных характерна сезонность обострений: весной и осенью.

Боль чаще локализуется вокруг глаза, в надбровной, височной или в нескольких областях, однако может распространяться на другие зоны головы. Из-за невыносимой боли у большинства пациентов во время приступа появляются двигательное беспокойство, агрессия и ажитация, известны попытки суицида во время приступа пучковой ГБ. Во время болевого «пучка» боль всегда возникает с одной и той же стороны.

20.12.3.3. ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Показано, что кластерный период (в том числе первый «пучок») может возникать после нарушения привычного суточного ритма: смена часовых поясов при воздушных перелетах, бессонные ночи, суточный график работы и др. Во время болевого «пучка», а также при хронической форме ПГБ приступы могут быть спровоцированы приемом алкоголя, гистамина или нитроглицерина. Отмечена тесная связь приступов ПГБ и ночного сна: ночные приступы считаются облигатными для этой формы цефалгии. Любопытно, что в период ремиссии никакие провокаторы не способны вызвать приступ ПГБ.

20.12.3.4. КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗНОВИДНОСТИ

Наиболее часто наблюдают **эпизодическую форму** ПГБ, реже - **хроническую,** когда ремиссии или отсутствуют совсем, или не превышают 1 мес. Хроническая форма (10-15% случаев) может возникать *de novo* или происходить из эпизодической формы. У некоторых пациентов отмечают переход хронической формы в эпизодическую. У некоторых пациентов было описано сочетание ПГБ и тригеминальной невралгии.

20.12.3.5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Диагноз «пучковая головная боль» базируется на типичной клинической картине (строго односторонние боли в половине лица и головы, сопровождающиеся вегетативными проявлениями на лице: слезотечением, ринореей и др.) и на характерном течении заболевания (чередование болевых периодов, «пучков», со светлыми промежутками, ремиссиями). Дополнительные критерии ПГБ - ее невыносимый характер и двигательное возбуждение, а также возникновение приступов во время ночного сна. Традиционные методы исследования (ЭЭГ, МРТ, УЗДГ) неинформативны. Диагностические критерии ПГБ представлены в табл. 20.23-20.24.

Таблица 20.23. Диагностические критерии пучковой головной боли (МКГБ-3 бета, 2013)

A. Как минимум 5 приступов, отвечающих критериям B-D.
B. Интенсивная или чрезвычайно интенсивная односторонняя боль орбитальной, супраорбитальной и/или височной локализации продолжительностью 15-180 мин без лечения.

C. Один или оба из следующих проявлений:
1. ГБ сопровождается как минимум одним из следующих симптомов на стороне боли:
a) инъецирование конъюнктивы и/или слезотечение;
b) заложенность носа и/или ринорея;
c) отечность век;
d) потливость лба и лица;
e) жжение в области лба и лица;
f) чувство распирания в ухе;
g) миоз и/или птоз.
2. Чувство беспокойства или ажитация (невозможность находиться в покое).
D. В период обострения (болевого пучка) частота приступов - от 1 раза в 2 дня до 8 раз в сутки.
E. Не соответствует в большей степени никакому другому диагнозу из МКГБ-3 бета

Таблица 20.24. Диагностические критерии эпизодической и хронической пучковой головной боли

Эпизодическая ПГБ
A. Приступы, отвечающие критериям 3.1. ПГБ и возникающие в виде обострений (болевых пучков).
B. По меньшей мере 2 болевых периода продолжительностью 7-365 дней (без лечения), разделенных свободными от боли периодами (ремиссиями) продолжительностью не менее 1 мес
Хроническая ПГБ
A. Приступы, отвечающие критериям 3.1. ПГБ и критерию B.
B. Приступы повторяются в течение 1 года без ремиссий или с ремиссиями, продолжительность которых менее 1 мес

20.12.3.6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В первую очередь следует проводить дифференциальную диагностику между ПГБ и другими формами ТВЦ (табл. 20.25). Как видно из таблицы, основные отличия состоят в продолжительности болевых эпизодов и их частоте. Для ПГБ характерны значительно более продолжительные приступы, а также наличие «пучковости» - смены болевых периодов и ремиссий.

Из-за характерной локализации боли (преимущественно область лица) пациентам с ПГБ нередко выставляется ошибочный диагноз невралгии тройничного нерва. При наличии у пациента нетипичных для ПГБ мигренозных сопутствующих симптомов, таких как тошнота/рвота, фоно- и фотофобия, возникает необходимость в дифференциальной диагностике с мигренью.

Таблица 20.25. Сравнительная характеристика клинических разновидностей тригеминальных вегетативных цефалгий

Клинические характеристики	**ПГБ**	**Хроническая пароксизмальная гемикрания**	**Эпизодическая пароксизмальная гемикрания**	**КОНГБ**	**Невралгия тройничного нерва**

Соотношение М:Ж	9:1	1:3	1:1	2.3:1	Ж > М
Продолжительность атак	15-180 мин	2-30 мин	1-30 мин	2-240 с	<1 с
Частота атак	1-8/сут	1-40/сут	3-30/сут	1/сут-30/ч	От редких до частых
Вегетативные симптомы	+	+	+	+	-
Провокация атак алкоголем	+	+	+	+	-
Положительный эффект индометацина		+	+	-	-

Приступы, напоминающие ПГБ, иногда могут наблюдаться при органических внутричерепных повреждениях. Вторичная природа ПГБ может быть заподозрена при наличии следующих атипичных симптомов: недостаточная интенсивность боли (менее 10 баллов по визуальной аналоговой шкале боли), пациент способен находиться в покое во время приступа, отсутствие ночных приступов, наличие «фоновой» ГБ между приступами, обнаружение в статусе неврологических симптомов (кроме миоза и птоза), неэффективность традиционных средств купирования приступов (триптаны, эрготамин, ингаляции кислорода), наличие неврологической симптоматики или других «сигналов опасности».

Среди причин симптоматической ПГБ (когда болевые эпизоды напоминают приступы кластерной цефалгии) описаны: сосудистая аневризма (в том числе позвоночной артерии), назофарингеаль-ная карцинома, кальцинирование в области третьего желудочка, травма головы, параселлярные опухоли, менингеома или инфаркт шейного отдела спинного мозга, субдуральная гематома, артериовенозная мальформация в полушарии на стороне приступов ПГБ, эписклерит. Как уже отмечалось выше, наиболее информативными для уточнения вторичной природы ПГБ являются МРТ и КТ с контрастированием.

20.12.3.7. ЛЕЧЕНИЕ

Перед назначением терапии следует разъяснить пациенту доброкачественный характер ГБ, возможный прогноз течения заболевания, необходимость избегать потенциальных провоцирующих факторов во время болевого периода (не принимать алкоголь, лекарственные препараты или продукты, обладающие сосудорасширяющими свойствами, соблюдать режим сна-бодрствования, ограничить курение).

Терапия ПГБ включает купирование приступов и профилактику болевых периодов.

Купирование приступов

В купировании приступов ПГБ наиболее эффективны ингаляции 100% кислорода и триптаны, в меньшей степени - местные анестетики (лидокаин интраназально); анальгетики и опиоиды неэффективны и не применяются (табл. 20.26).

Источник KingMed

Таблица 20.26. Препараты, рекомендуемые для лечения пучковой головной боли

Вид лечения	Вещество, доза и уровень доказательности
Купирование приступа	Ингаляции 100% кислорода 7-15 л/мин в течение 15 мин (А) Суматриптан назальный спрей 20 мг (А) Золмитриптан таблетки 5 мг и 10 мг (В) Лидокаин 1 мл 2-4% раствора интрана-зально (В)
Профилактическая терапия	Верапамил 240-960 мг/сут (А) Преднизолон 60-100 мг утром или 500 мг в/в (А) [в сочетании с омепразо-лом (20 мг/сут)] Лития карбонат 600-1500 мг/сут (В) Топирамат 100 мг/сут (В) Вальпроевая кислота 600-1500 мг/сут (С) Мелатонин 10 мг/сут (С) Баклофен 15-30 мг/сут (С) Блокады большого затылочного нерва (В)

Кислород обладает выраженным вазоконстриктор-ным эффектом на церебральные сосуды и снижает выделение кальцитонин-ген-родственного пептида во время приступа ПГБ. Для купирования болевого приступа доза кислорода, подаваемая через маску, составляет 7 л в минуту в течение 10-15 мин от начала приступа; уже через 5 мин около 60-70% пациентов отмечают облегчение боли. В большинстве стран Европы и США доступны специальные кислородные ингаляторы для пациентов с ПГБ.
Эффективность и переносимость различных трип-танов (суматриптан, золмитриптан) в целом сопоставима: через 15 мин после приема препарата облегчение боли отмечается у 65-75% пациентов (при приеме плацебо в среднем - у 26%). Доказанной эффективностью обладают формы выпуска с быстрым механизмом действия.

Есть данные об эффективности местных анестетиков, в частности, 2-4% лидокаина в виде назальных капель или аэрозоля (1 мл интраназально), а также быстродействующих форм эрготаминсодержа-щих препаратов, например дигидроэрготамина в виде инъекций и назального спрея; пероральные формы малоэффективны.

Профилактическое лечение

Профилактическое лечение должно начинаться как можно раньше после начала обострения, продолжаться в течение всей ожидаемой длительности «пучкового» периода и завершаться не ранее чем через 2 нед после достижения полной ремиссии. Таблетированные препараты должны подбираться с учетом эффективности и токсичности. Неэффективность одного препарата не означает неэффективность других; возможно применение комбинации препаратов. В связи с потенциальной токсичностью препаратов необходимо следовать инструкциям по их применению.

Для профилактики в первую очередь применяют **верапамил** и кортикостероиды (уровень доказательности А) (табл. 20.27).

Начальную дозу верапамила 120-240 мг при необходимости повышают на 80 мг каждые 2 нед. Максимальная доза зависит от степени эффекта и переносимости. При длительном применении верапамила необходимо регулярное проведение ЭКГ с целью контроля АД и состояния проводимости сердца (особенности применения верапамила и других профилактических средств приведены в табл. 20.27).

Таблица 20.27. Особенности применения препаратов для профилактики пучковой головной боли

Лекарственные препараты	Особенности применения
Верапамил	Необходим контроль АД
Преднизолон	Может потребоваться повторный курс, так как при снижении дозы возможно возобновление болевых приступов
Лития карбонат	Необходим мониторинг концентрации препарата в плазме (норма - 0,61,2 ммоль/л)
Топирамат	Требуется титрование дозы с 25 мг до 100 мг/сут

Кортикостероиды (преднизолон) назначают в виде короткого 2-3-недельного курса, начиная с 40-80 мг в сутки утром на протяжении 3-5 дней с последующим снижением дозы на 10 мг каждые 1-3 дня и постепенной отменой препарата в течение 18 дней. Свой эффект кортикостероиды обычно проявляют уже в первые 2-3 дня лечения. Возможно совместное применение кортикостероидов с верапа-милом и другими препаратами или присоединение их после завершения курса преднизолона.

К препаратам второго выбора (уровень доказательности B) относятся карбонат лития и топирамат, к препаратам третьего выбора (уровень доказательности C) - вальпроевая кислота, мелатонин и баклофен (см. табл. 20.26). При недостаточной эффективности возможна комбинация нескольких препаратов.

Карбонат лития также широко используется в превентивном лечении эпизодической и хронической форм ПГБ. Обычная доза лития - от 600 до 900 мг в сутки (в 3 приема). В связи с риском развития побочных эффектов при длительном применении препаратов лития (особенно у пациентов с хронической ПГБ) следует контролировать состав крови.

В последние годы накоплены данные об эффективности **антиконвульсантов** в превентивном лечении ПГБ, особенно у пациентов с продолжительными болевыми периодами и хронической формой ПГБ (вальпроевая кислота 600-2000 мг в сутки, топирамат 100-200 мг в сутки; так же как у пациентов с мигренью, дозу титруют от 25 до 100 мг, постепенно повышая на 25 мг каждые 3-7 дней).

С целью купирования болевого пучка при ПГБ показано проведение **лечебных блокад большого затылочного нерва** (уровень доказательности B). Для блокад рекомендовано использование местных анестетиков (лидокаин, бупивакаин) в сочетании с ГКС (дексаметазон). Курс состоит из 3-5 двусторонних блокад большого затылочного нерва с интервалом 3-4 дня в сочетании с фармакотерапией.

В отличие от мигрени β-блокаторы и антидепрессанты не являются эффективными в лечении ПГБ.

Нейростимуляция. Пациентам с тяжелыми хроническими формами ПГБ, устойчивыми ко всем видам фармакологического лечения (рефрактерная форма ПГБ), показано проведение нейростимуляции. В настоящее время наиболее эффективными методами нейростимуляции при хронической ПГБ является инвазивная стимуляция большого затылочного нерва и крылонёбного ганглия.

20.12.4. Пароксизмальная гемикрания

Пароксизмальная гемикрания проявляется приступами с характеристиками боли и сопутствующими симптомами, аналогичными таковым при ПГБ. Отличительные симптомы - кратковременность приступов и их большая частота. Пароксизмальную геми-кранию чаще наблюдают у женщин, обычно заболевание начинается во взрослом возрасте, однако описаны и случаи у детей. Специфический признак этой формы цефалгии - эффективность индометацина.

20.12.4.1. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Так же как и при ПГБ, различают **эпизодическую** (с ремиссиями 1 мес и более) и **хроническую** формы пароксизмальной гемикрании, при которой приступы повторяются дольше 1 года без ремиссий или с ремиссиями менее 1 мес (табл. 20.28). Известны случаи пароксизмальной гемикрании, сочетающейся с тригеминальной невралгией (так называемая парок-сизмальная гемикрания-тик синдром).

20.12.4.2. ЛЕЧЕНИЕ

Специфическая терапия пароксизмальной геми-крании - применение индометацина (внутрь или ректально в дозе не менее 150 мг/сут или не менее 100 мг в виде инъекции). Для поддерживающей терапии эффективными нередко бывают и меньшие дозы.

Таблица 20.28. Диагностические критерии пароксизмальной гемикрании (МКГБ-3 бета, 2013)

A. Как минимум 20 приступов, отвечающих критериям B–D. B. Приступы интенсивной односторонней боли орбитальной, супраорбитальной или височной локализации продолжительностью 2–30 мин. C. ГБ сопровождается как минимум одним из следующих симптомов: 1) ипсилатеральное инъецирование конъюнктивы и/или слезотечение; 2) ипсилатеральная заложенность носа и/или ринорея; 3) ипсилатеральная отечность век; 4) ипсилатеральная потливость лба и лица; 5) ипсилатеральный миоз и/или птоз; 6) ипсилатеральная гиперемия лба и лица; 7) ипсилатеральное ощущение заложенности уха. D. Преимущественная частота приступов более 5 раз в сутки, иногда несколько реже. E. Приступы полностью предотвращаются приемом индометацина в терапевтической дозе. F. Не связана с другими причинами (нарушениями)

20.12.5. Кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъецированием конъюнктивы и слезотечением, с краниальными вегетативными симптомами

Этот редкий синдром изучен недостаточно. Он характеризуется кратковременными приступами односторонней боли; продолжительность приступов значительно меньше, чем при других формах триге-минальных вегетативных цефалгий. Часто приступы сопровождаются выраженным слезотечением и покраснением глаза на стороне боли.

20.12.5.1. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Таблица 20.29. Диагностические критерии кратковременных односторонних невралгических головных болей с инъецированием конъюнктивы и слезотечением

A. Как минимум 20 приступов, отвечающих критериям B–D. B. Приступы односторонней пульсирующей боли орбитальной, супраорбитальной или височной локализации продолжительностью 5–600 с. C. Боль сопровождается ипсилатеральным инъецированием конъюнктивы и слезотечением. D. Приступы возникают с частотой от 3 до 200 раз в сутки. E. Не связаны с другими причинами (нарушениями)

При сочетании подобного болевого синдрома не только с покраснением склеры и слезотечением на стороне боли, но и с другим автономными симптомами выставляется

диагноз «кратковременные односторонние невралгические приступы головной боли с краниальными вегетативными симптомами (SUNA-синдром)». Особенность этого синдрома - большой разброс частоты и продолжительность приступов.

20.12.5.2. ЛЕЧЕНИЕ

КОНГБ плохо поддаются терапии. Учитывая кратковременность атак, целью лечения является не их купирование, а уменьшение частоты болевых эпизодов. Синдромы КОНКС и SUNA не чувствительны к индометацину и большинству других препаратов, применяющихся для лечения первичных форм ГБ. Получены свидетельства эффективности (снижение частоты болевых приступов) таких антиконвуль-сантов, как ламотриджин, топирамат и габапентин. Описаны случаи эффективности методов нейростимуляции при хронических формах КОНКС.

20.12.6. Гемикрания континуа

В предыдущей версии классификации эта клиническая разновидность относилась к разделу «Другие первичные ГБ», в МКГБ-3 бета (2013) она включена в раздел «ТВЦ».

Гемикрания континуа (продолжительная гемикра-ния) - редкая форма ежедневной персистирующей строго односторонней ГБ, сопровождающаяся вегетативными симптомами и абсолютно чувствительная к терапии индометацином; является одной из форм хронической ежедневной головной боли. Гемикрания континуа чаще встречается у женщин (соотношение М:Ж=1,9:1) и начинается между 19 и 58 годами (средний возраст 44 года).

20.12.6.1. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Таблица 20.30. Диагностические критерии гемикрании континуа (МКГБ-3 бета, 2013)

A. Односторонняя ГБ, отвечающая критериям B–D. B. ГБ присутствует >3 мес с более или менее выраженными обострениями. C. Один или оба из следующих двух проявлений: 1) как минимум один из нижеперечисленных симптомов на стороне ГБ: a) покраснение конъюнктивы и/или слезотечение; b) заложенность носа и/или ринорея; c) отечность век; d) потливость лба и лица; e) жжение в области лба и лица; f) чувство распирания в ухе; g) миоз и/или птоз; 2) чувство беспокойства или ажитации или усиление боли от движений. D. Абсолютная эффективность терапевтических доз индометацина. E. Не соответствует в большей степени никакому другому диагнозу из МКГБ-3 бета

20.12.6.2. ЛЕЧЕНИЕ

Препаратом выбора для лечения гемикрании кон-тинуа, так же как и хронической формы пароксизмальной гемикрании, является индометацин в дозе от 25 до 150 мг/сут (желательно постепенное титрование дозы). Временное прекращение лечения индометаци-ном может использоваться как прием подтверждения/опровержения диагноза гемикрании континуа: если боль не возобновляется после отмены индометацина, диагноз должен быть пересмотрен.

Описаны случаи эффективности при гемикрании континуа и других препаратов, среди которых: ибу-профен, пироксикам, напроксен, ацетилсалициловая кислота, комбинация парацетамола с кофеином, мела-тонин, верапамил и топирамат.

20.12.7. Возможная тригеминальная вегетативная цефалгия

Диагноз «3.5. Возможная ТВЦ» может быть поставлен пациенту, если выполняются все диагностические критерии той или иной формы ТВЦ, кроме одного.

Источник KingMed

20.13. ДРУГИЕ ПЕРВИЧНЫЕ ГОЛОВНЫЕ БОЛИ

Эта группа цефалгий включает клинически гетерогенные типы ГБ, которые могут возникать у здоровых людей при воздействии различных внешних факторов или без видимых причин. Точная распространенность и патогенез этих цефалгий до конца не изучены, а лечебные подходы пока не обоснованы контролируемыми клиническими исследованиями.

20.13.1. Классификация

Таблица 20.31. Классификация других первичных цефалгий (МКГБ-3 бета, 2013)

4.1. Первичная кашлевая ГБ
4.1.1. Возможная первичная кашлевая ГБ
4.2. Первичная ГБ при физическом напряжении
4.2.1. Первичная ГБ, возможно связанная с физическим напряжением
4.3. Первичная ГБ, связанная с сексуальной активностью
4.3.1. Первичная ГБ, возможно связанная с сексуальной активностью
4.4. Первичная громоподобная ГБ
4.5. ГБ, связанная с холодовыми стимулами
4.5.1. ГБ, связанная с воздействием внешних холодовых стимулов
4.5.2. ГБ, связанная с приемом внутрь или вдыханием холодовых стимулов
4.5.3. Первичная ГБ, возможно связанная с воздействием холодовых стимулов
4.5.3.1. ГБ, возможно связанная с воздействием внешних холодовых стимулов
4.5.3.2. ГБ, возможно связанная с приемом внутрь или вдыханием холодовых стимулов
4.6. ГБ, связанная с внешним давлением
4.6.1. ГБ от внешнего сдавления (давления на голову извне)
4.6.2. ГБ от внешнего натяжения
4.6.3. ГБ, возможно связанная с внешним давлением
4.6.3.1. ГБ, возможно связанная с внешним сдавлением
4.6.3.2. ГБ, возможно связанная с внешним натяжением
4.7. Первичная колющая ГБ
4.7.1. Возможная первичная колющая ГБ
4.8. Монетовидная ГБ
4.8.1. Возможная монетовидная ГБ
4.9. Гипническая ГБ
4.9.1. Возможная гипническая ГБ
4.10. НЕПГБ, *New Daily-Persistent Headache* (*NDPH*)
4.10.1. Возможная НЕПГБ

В большинстве случаев перечисленные формы являются первичными, то есть имеют доброкачественный характер. В то же время симптомы некоторых из них могут напоминать клинические проявления при органических поражениях головного мозга.

Например, первичная громоподобная ГБ почти всегда характеризуется острым началом, поэтому пациенты нередко попадают в отделения экстренной помощи с подозрением на субарахноидальное кровоизлияние. *Поэтому диагноз любой из этих первичных цефалгий может быть поставлен пациенту только после проведения дополнительных, в первую очередь нейровизуали-зационных, исследований и исключения симптоматического характера ГБ.*

20.13.2. Первичная кашлевая головная боль

Описание. ГБ, провоцирующаяся кашлем или напряжением (натуживанием), реже чиханием и смехом при отсутствии внутричерепной патологии.

20.13.2.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Кашлевая ГБ нередко впервые возникает после респираторной инфекции с сильным затяжным кашлем, является диффузной и имеет распирающий характер. Боль усиливается после кашлевого толчка (может достигать 7-8 баллов по визуальной аналоговой шкале боли) или натуживания, затем ослабевает. При стихании респираторного заболевания или после исчезновения других провоцирующих факторов первичная кашлевая ГБ, как правило, стихает.

20.13.2.2. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Диагностические критерии (МКГБ-3 бета, 2013)

A. Как минимум два эпизода ГБ, отвечающие критериям B-D.

B. Провоцируется и возникает исключительно в связи с кашлем, напряжением и/или другими нагрузками по типу пробы Вальсальвы.

C. Внезапное начало.

D. Продолжительность ГБ от 1 с до 2 ч.

E. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета.

В 40% случаев кашлевая ГБ является симптоматической, причем у большинства пациентов отмечается мальформация Арнольда-Киари I типа. Другие случаи симптоматической кашлевой боли могут быть обусловлены вертебробазилярными нарушениями, внутричерепной аневризмой (например, аневризмой задней коммуникантной артерии), а также стенозом каротидных артерий. Диагноз первичной кашлевой ГБ следует выставлять только после исключения всех возможных

органических причин цефалгии. Большое значение в дифференциальной диагностике симптоматических кашлевых ГБ от первичной кашлевой ГБ имеют нейровизуализационные методы исследования.

20.13.2.3. ЛЕЧЕНИЕ

В большинстве случаев кашлевая ГБ купируется на фоне приема индометацина (в дозе от 50 до 150250 мг в сутки) в сочетании с омепразолом (во избежание побочных действий со стороны ЖКТ), однако отмечено несколько случаев ответа на индометацин и при симптоматических кашлевых ГБ. Есть данные об эффективности у пациентов с кашлевой ГБ ацетазола-мида и люмбальной пункции.

20.13.3. Первичная головная боль при физическом напряжении

Описание. Эта форма первичной цефалгии провоцируется любым физическим напряжением и прекращается вскоре после окончания нагрузки. Ранее использовался термин «ГБ грузчиков».

20.13.3.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Первичная ГБ при физическом напряжении имеет двустороннюю диффузную локализацию и часто является пульсирующей. Среди провокаторов - физические упражнения (занятия в тренажерном зале, бег, теннис, армрестлинг, подъем тяжестей и др.); облегчающие факторы - отказ от физических нагрузок, жара, повышенная влажность и нахождение на высоте.

20.13.3.2. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Диагностические критерии (МКГБ-3 бета, 2013)

A. Как минимум два эпизода ГБ, отвечающие критериям В и С.

B. Провоцируется и возникает исключительно во время или после значительного физического напряжения.

C. Продолжительность ГБ менее 48 ч.

D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета.

При первом появлении ГБ, связанной с физическим напряжением, необходимо исключить субарахнои-дальное кровоизлияние, а также интракраниальные, в том числе сосудистые, аномалии. Односторонняя или двусторонняя ГБ, остро возникающая во время пробы с физической нагрузкой, может быть признаком ишемии миокарда. Описаны жалобы на этот вид ГБ у пациентов с феохромоцитомой, спонтанной ликвореей, болезнью Педжета. Для дифференциальной диагностики с синдромами, связанными с низким ликворным давлением, необходимо проведение МРТ с гадолинием.

20.13.3.3. ЛЕЧЕНИЕ

Для профилактики этого вида ГБ и адаптации к физическому напряжению рекомендуются регулярные физические нагрузки. В ряде случаев могут быть эффективны длительный (от 3 до 18 мес) прием индо-метацина в дозе от 25 мг до 150 мг в сутки в сочетании с антацидным препаратом (омепразол) и эрготамина за 30 мин до ожидаемой физической нагрузки.

20.13.4. Первичная головная боль, связанная с сексуальной активностью

Описание. ГБ, провоцирующаяся сексуальной активностью, при отсутствии внутричерепного нарушения; другое название - коитальная ГБ.

20.13.4.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Обычно начинается как тупая двусторонняя боль, которая нарастает вместе с сексуальным возбуждением и достигает максимума во время оргазма. Боль может возникать как во время полового акта, так и при мастурбации.

Ранее (МКГБ-2, 2004) выделяли два типа коиталь-ной ГБ: преоргазмическую и оргазмическую. В связи с тем, что клинические наблюдения последних лет не позволяют четко разграничить эти разновидности, в МКГБ-3 бета (2013) такое разделение отсутствует.

20.13.4.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

В клинических наблюдениях описаны три типа этой цефалгии. «Тупой» тип: цефалгия начинается как тупая двусторонняя боль чаще затылочной локализации, которая нарастает вместе с сексуальным возбуждением и достигает максимума во время оргазма. «Взрывной» тип: боль возникает остро и мгновенно нарастает непосредственно перед оргазмом или во время него. При этом типе боль обычно имеет затылочную или диффузную локализацию и пульсирующий характер. Третий тип: ГБ возникает во время коитуса, осуществляемого в вертикальном положении, или после него, по типу цефалгии при снижении ликворного давления после люмбальной пункции.

Продолжительность боли может варьировать от 1 мин до 3 ч. Описаны случаи учащения эпизодов ГБ, связанной с сексуальной активностью, при повышении частоты половых актов до нескольких в сутки (например, во время медового месяца). ГБ не сопровождается нарушениями сознания, тошнотой, зрительными, чувствительными или двигательными нарушениями.

20.13.4.3. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Диагностические критерии (МКГБ-3 бета, 2013)

A. Как минимум два эпизода боли в области головы и/или шеи, отвечающие критериям B-D.

B. Провоцируется и возникает исключительно во время сексуальной активности.

C. Один или оба из следующих критериев:

1) интенсивность боли нарастает вместе с сексуальным возбуждением;

2) резкое, взрывное усиление боли непосредственно перед или во время оргазма.

D. Продолжительность от 1 мин до 24 ч для интенсивной боли и/или до 72 ч для умеренной боли.

E. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета.

При первом появлении ГБ, связанной с сексуальной нагрузкой, особенно в старшем возрасте, необходимо проведение нейровизуализационных исследований с целью исключения вторичной природы боли. Необходимо исключать субарахноидальное кровоизлияние или расслоение артерий; другие причины кои-тальной ГБ включают инфаркт мозга, тромбоз ствола и стеноз нисходящей аорты.

20.13.4.4. ЛЕЧЕНИЕ

В большинстве случаев из-за кратковременного характера эпизодов ГБ лечение не проводится. При появлении признаков цефалгии во время коитуса, особенно при «взрывном» типе, следует порекомендовать пациенту прекратить нагрузку. Если органические причины коитальной ГБ исключены, необходимо успокоить пациента, разъяснив, что возникающие цефалгические эпизоды не представляют для него опасности.

При регулярном возникновении эпизодов ГБ эффективным является профилактическое лечение β-блокаторами (пропранолол в дозах от 40 до 200 мг/сут) или блокаторами кальциевых каналов (дилтиазем 60 мг 3 раза в сутки). Описана хорошая эффективность эрготамина и индометацина, которые следует принимать за некоторое время до начала сексуальной активности. Если ГБ, связанная с сексуальной активностью, продолжается более 3 ч, необходимо обследовать пациента для уточнения характера боли.

20.13.5. Первичная громоподобная головная боль

Описание. Громоподобная головная боль (ГрГБ) - внезапно возникшая ГБ, которая очень быстро (менее чем через 1 мин) достигает максимальной интенсивности; напоминает боль при разрыве аневризмы и чаще встречается у женщин.

С термином «громоподобная ГБ» тесно связано понятие «Синдром обратимой церебральной вазокон-стрикции» (СОЦВ, *Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome;* другие термины: синдром Колла-Флеминга, ГрГБ с церебральным

вазоспазмом, доброкачественная ангиопатия ЦНС, послеродовая ангиопатия) - общий термин, применяющийся для описания патологических состояний, клинически проявляющихся однократным или повторными эпизодами ГрГБ, а радиологически - картиной обратимой сегментарной (мультифокальной) констрикции церебральных артерий, а также изменением скоростей кровотока, соответствующим очагам вазоспазма.

Так же как и громоподобная ГБ, СОЦВ может иметь первичный и вторичный характер. ГрГБ считается первичной (доброкачественной) только в том случае, когда диагностический поиск не выявил патологии, то есть объективной причины цефалгии.

20.13.5.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Основные характеристики ГрГБ - острое начало и стремительное нарастание ее интенсивности; сопутствующие симптомы не характерны. ГрГБ может длиться от 1 ч до нескольких суток; возможно повторение болевых эпизодов на протяжении 1-2 нед, а также в дальнейшем. При доброкачественном (первичном) характере ГрГБ при осмотре пациента не выявляется никаких органических нарушений.

Провокаторы ГрГБ: интенсивная физическая нагрузка, дефекация, сексуальная активность, кашель, воздействие тепла или холода (горячая ванна, сауна, холодный душ), эмоциональное перенапряжение. Эпизоды ГрГБ могут повторяться на фоне этих триггеров неоднократно, в большинстве случаев являются полностью обратимыми и не сопровождаются осложнениями.

20.13.5.2. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

При возникновении у пациента однократного или повторных эпизодов стремительно нарастающей по интенсивности ГБ следует в первую очередь исключить ее симптоматический характер, то есть дебют серьезной патологии (субарахноидальное кровоизлияние, диссекцию артерий, геморрагический или ишемический инсульты и др.) и провести тщательное клиническое и инструментальное (нейровизуализационное) обследование.

Большое значение имеют тщательный расспрос пациента, сбор анамнеза и сведений о возможных провокаторах эпизода ГрГБ. Сильный кашель, смех, сексуальная и физическая нагрузка, воздействие холода или тепла - триггеры, типичные для первичного СОЦВ. Предшествующий прием лекарственных препаратов, наличие у пациента зависимостей (наркомания, алкоголизм, интоксикации), беременность и послеродовый период, а также выявление в клиническом статусе признаков неврологического дефицита или судорожных проявлений могут указывать на вторичный характер ГрГБ/СОЦВ.

В случае если в ближайшее время после появления ГрГБ (в течение 1-2 ч) пациенту удается провести МР-ангиографию и выявляется картина *мультифо-кальной*

констрикции церебральных артерий, может быть выставлен диагноз «первичная ГрГБ/первичный СОЦВ».

Наиболее информативными методами выявления сегментарной вазоконстрикции являются МРТ головного мозга, включая МР-ангиографию и МРВ. На МР-ангиографии мультифокальная вазоконстрикция имеет вид «связки сосисок» или «четок».

Диагностические критерии первичной ГрГБ (МКГБ-3 бета, 2013)

A. Сильная ГБ, отвечающая критериям B и C.

B. Внезапное начало с достижением максимальной интенсивности менее чем за 1 мин.

C. Продолжительность более 5 мин.
D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета (не может быть классифицирована лучше).

Дифференциальная диагностика. Вторичные причины ГрГБ включают:

• прием вазоактивных субстанций (наркотические вещества, препараты эрготамина, симпатомиметики, серотонинергические препараты);

• беременность и послеродовый период (эклампсия, преэклампсия, послеродовая ангиопатия);

• патология экстраили интракраниальных сосудов или манипуляции на них (артериальная и аортальная диссекция, неразорвавшаяся интра-краниальная аневризма, фибромышечная дис-плазия, каротидная эндартерэктомия);

• другие интракраниальные заболевания или манипуляции (интракраниальная гипотензия, внутримозговое кровоизлияние, спинальная субдуральная гематома, ЧМТ, нейрохирургические вмешательства);

• опухоли, секретирующие катехоламины (фео-хромацитома, бронхиальная карциноидная опухоль, гломусные опухоли);

• другие факторы (гиперкальциемия, системная красная волчанка, порфирия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, высокогорные восхождения).

20.13.5.3. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Доказательная база по фармакотерапии повторных эпизодов ГрГБ/СОЦВ ограничена. Препаратами выбора являются блокаторы кальциевых каналов (нимодипин). При вазоконстрикции легкой и средней степени тяжести показан нимодипин *per os* (30-60 мг каждые 4 ч), в случае тяжелого вазоспазма - парентеральное введение нимодипина (0,5-2 мг/ч). В единичных клинических наблюдениях показана эффективность других блокаторов кальциевых каналов (никардипина и верапамила), а также парентерального применения простациклина и магния сульфата.

20.13.6. Головная боль, связанная с холодовыми стимулами

Описание. ГБ, возникающая при воздействии извне или приеме внутрь холодовых агентов; чаще всего возникает в холодную погоду, при сильном ветре или во время криотерапии.

20.13.6.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ГОЛОВНОЙ БОЛИ, СВЯЗАННОЙ С ХОЛОДОВЫМИ СТИМУЛАМИ (МКГБ-3 БЕТА, 2013)

• 4.5.1. ГБ, связанная с воздействием внешних холодовых стимулов.

• 4.5.2. ГБ, связанная с приемом внутрь или вдыханием холодовых стимулов.

• 4.5.3. Первичная ГБ, возможно связанная с воздействием холодовых стимулов.

20.13.6.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Чаще боль имеет интенсивный, кратковременный и колющий характер с локализацией в центральной области лба, в некоторых случаях может быть односторонней или возникать в височных или ретроорби-тальной областях. Холодовая цефалгия часто наблюдается у пациентов с мигренью.

20.13.6.3. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Диагностические критерии ГБ, связанной с воздействием внешних холодовых стимулов (МКГБ-3 бета, 2013)

A. Как минимум два эпизода острой ГБ, отвечающие критериям B и C.

B. Провоцируется и возникает исключительно при воздействии на голову холодовых стимулов.

C. Прекращается в течение 30 мин после прекращения воздействия холодовых стимулов.

D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета.

Диагностические критерии ГБ, связанной с приемом внутрь или вдыханием холодовых стимулов (МКГБ-3 бета, 2013)

A. Как минимум два эпизода острой ГБ лобной или височной локализации, отвечающие критериям B и C.

B. Провоцируется и возникает сразу после проглатывания холодных напитков/продуктов или вдыхания холодного воздуха (соприкосновения холодовых агентов с нёбом и/или задней стенкой глотки).

C. Прекращается в течение 10 мин после прекращения воздействия холодовых стимулов.

D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета.

Холодовая ГБ, как правило, прекращается при прекращении воздействия холодовых стимулов и не требует лечения.

20.13.7. Головная боль, связанная с внешним давлением

Описание. ГБ, возникающая вследствие непрерывного или очень длительного сдавления или натяжения перикраниальных мягких тканей. Подразделяется на два типа: 1) *«ГБ от внешнего сдавления»* - является следствием компрессии перикраниальных мягких тканей без повреждения скальпа, например при ношении тугих повязок, тесных головных уборов, плавательных очков и 2) «ГБ *от внешнего натяжения»* - возникает при ношении прически по типу «конский хвост» при сильном натягивании и тугой перевязке волос.

20.13.7.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Длительность сдавливающей ГБ зависит от продолжительности и степени натяжения скальпа. Хотя цефалгия максимально выражена в зоне натяжения, она может распространяться и на другие области головы.

20.13.7.2. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Диагностические критерии ГБ от внешнего сдавле-ния (МКГБ-3 бета, 2013)

A. Как минимум два эпизода ГБ, отвечающие критериям B-D.

B. Провоцируется и возникает в течение 1 ч длительной наружной компрессии (сдавления) лба или скальпа.

C. ГБ максимальна в зоне наружной компрессии.

D. Прекращается в течение 1 ч после прекращения наружного сдавления.

E. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета.

Диагностические критерии ГБ от внешнего натяжения (МКГБ-3 бета, 2013)

A. Как минимум два эпизода ГБ, отвечающие критериям B-D.

B. Провоцируется и возникает только во время длительного наружного натяжения скальпа.

C. ГБ максимальна в зоне натяжения.

D. Прекращается в течение 1 ч после прекращения натяжения.

E. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета.

Обычно эта цефалгия проходит вскоре после устранения давящего фактора и не требует лечения.

20.13.8. Первичная колющая головная боль

Синонимы: боль по типу «укола льдинкой» (icepick headache), синдром «колющих ударов» (jabs and jolts syndrome), периодическая офтальмодиния.

Описание. ГБ в виде внезапных локализованных болезненных уколов в различных областях головы при отсутствии органической патологии экстра- и интракраниальных структур или ЧН.

Частота в популяции достигает 35%; соотношение Ж:М - 1:5 и 1:6, возраст начала от 28 до 47 лет; может возникать у детей; нередко сочетается с другими первичными цефалгиями: мигренью, ПГБ, пароксизмаль-ной гемикранией и ГБН.

20.13.8.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Внезапные болезненные проколы чаще возникают в области виска или орбиты, реже в теменно-заты-лочной области, в редких случаях - в области лица, шеи и других частях тела. Уколы могут перемещаться из одной зоны в другую в пределах одной половины головы или переходить на другую сторону; могут периодически повторяться через неопределенные промежутки времени. В редких случаях у пациентов на протяжении нескольких дней отмечаются множественные повторные колющие боли; провокаторы не установлены.

20.13.8.2. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Диагностика основывается на характерных жалобах, локализации болевых проколов, отсутствии провоцирующих факторов; дополнительным диагностическим признаком можно считать сочетание колющей боли с другими первичными формами ГБ и наличие общих болевых зон.

Диагностические критерии (МКГБ-3 бета, 2013)

A. ГБ, возникающая внезапно как ощущение одного укола (прокола) или серии уколов в различных областях головы и отвечающая критериям B-D.

B. Каждый эпизод колющей боли длится несколько секунд.

C. Проколы повторяются с нерегулярной периодичностью с частотой от одного до множества в течение суток.
D. Боль не сопровождается краниальными вегетативными симптомами.

E. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.

Первичную колющую ГБ следует дифференцировать с невралгией тройничного нерва, вовлекающей первую ветвь, а также с синдромом КОНКС. В отличие от невралгии тройничного нерва для колющей боли не характерны наличие триггерных зон и возможность спровоцировать ее внешними воздействиями.

20.13.8.3. ЛЕЧЕНИЕ

Следует разъяснить пациентам, что первичная колющая боль имеет доброкачественный характер. Отмечены случаи положительного эффекта индометацина в дозе 50 мг 3 раза в сутки и ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба.

20.13.9. Монетовидная головная боль

Описание. Боль, варьирующая по интенсивности, часто имеющая хроническое течение, локализующаяся в небольшой зоне головы, размерами и очертанием напоминающей монету, и не сочетающаяся со структурными повреждениями подлежащих тканей.

20.13.9.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Боль может ощущаться в любой зоне головы, но чаще в области темени; могут быть два или более локусов боли. Интенсивность боли чаще легкая или умеренная, реже более интенсивная. Обычно имеет постоянный характер, однако может периодически усиливаться. Чаще имеет постоянный характер (длительностью более 3 мес), но описаны случаи кратковременных болевых эпизодов (от нескольких секунд-минут до часов и дней).

В болевой зоне могут обнаруживаться симптомы гипер-, диз-, парестезии, аллодинии и/или болезненности при пальпации; описаны случаи трофических нарушений в зоне боли. Монетовидная ГБ может протекать с обострениями, когда болевые эпизоды учащаются, и иметь более постоянное течение.

20.13.9.2. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Диагноз *«Монетовидная ГБ»* может быть выставлен только после исключения структурных и дерматологических нарушений с помощью тщательного анализа жалоб, анамнеза, данных объективного осмотра и инструментальных исследований.
Диагностические критерии монетовидной ГБ (МКГБ-3 бета, 2013)

A. Постоянная или периодическая боль в области головы, отвечающая критерию B.

B. Боль ощущается исключительно в определенной зоне скальпа и имеет все из нижеперечисленных характеристик:

1) четко очерченная зона боли;

2) фиксированные размер и очертания болевой зоны;

3) округлая или эллипсовидная форма зоны боли;

4) диаметр болевой зоны 1-6 см.

C. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.

Лечение не разработано.

20.13.10. Гипническая головная боль

Синонимы. Будильниковая ГБ.

Описание. Гипническая головная боль (ГГБ) проявляется приступами тупой диффузной ГБ, которая систематически пробуждает пациента от сна и имеет продолжительность в среднем от 30 до 60 мин. ГГБ обычно начинается после 50 лет и несколько чаще встречается у женщин. Распространенность ГГБ составляет не более 1,1%.

20.13.10.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

ГГБ возникает обычно через 2-6 ч после засыпания, всегда пробуждает пациентов от ночного сна и никогда не возникает во время бодрствования; в 10% случаев развивается во время эпизодов дневного сна. После завершения болевого эпизода пациенты, как правило, засыпают вновь.

ГБ обычно имеет диффузный характер, умеренную интенсивность и продолжается от 15 мин до 3 ч (в среднем 30-60 мин). Частота ГГБ варьирует от 1 эпизода в неделю до 6 эпизодов в течение одной ночи и может достигать 15 раз в месяц и более. Иногда могут отмечаться мигренеподобные сопутствующие симптомы: тошнота, легкая фото- и фонофобия, а также вегетативные проявления, типичные для ТВЦ, например слезотечение и птоз. ГГБ имеет доброкачественное течение.

20.13.10.2. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Врачи плохо осведомлены о существовании такой формы, поэтому диагноз «ГГБ» является редкостью.
Диагностические критерии гипнической ГБ (МКГБ-3 бета, 2013)

A. Повторяющиеся эпизоды ГБ, отвечающие критериям B-E.

B. Боль развивается только во время сна и пробуждает пациента.

C. ГБ возникает >10 раз (дней) в месяц в течение >3 мес.

Как минимум две из следующих характеристик:

D. ГБ имеет продолжительность >15 мин и до 4 ч после пробуждения.

E. Не сопровождается вегетативными симптомами или беспокойством.

F. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета.

При первом появлении ГГБ в любом возрасте помимо указанных форм необходимо исключить внутричерепную патологию, а также проводить дифференциальную диагностику с ночными приступами мигрени и пучковой ГБ, ночными эпизодами ЛИГБ,

дисфункцией интракраниальной венозной системы. Диагноз «первичная ГГБ» может быть поставлен только после исключения других причин ночной ГБ.

20.13.10.3. ЛЕЧЕНИЕ

Средствами выбора являются препараты лития (уровень доказательности С): лития карбонат 300 мг перед сном; при необходимости дозу повышают до 600 мг в течение 1-2 нед. Описана эффективность мелатонина и кофеина (100 мг) на ночь, флунаризина*[9], верапамила, преднизолона, индометацина, аце-тазоламида, пизотифена*[9] и габапентина, гипнотиков (зопиклон) и бензодиазепинов (клоназепам).

20.13.11. Новая ежедневная (изначально) персистирующая головная боль

Описание. Персистирующая ГБ, приобретающая хроническое течение с момента возникновения, что хорошо запоминается пациентами. Частота НЕПГБ среди других хронических ежедневных цефалгий составляет от 4 до 13%. Возраст начала заболевания от 12 до 78 лет; чаще встречается у женщин.

20.13.11.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

В целом характеристики ГБ соответствуют симптомам ГБН: диффузная/двусторонняя, легкой или умеренной интенсивности; локализация боли - височная, лобная, ретроорбитальная или затылочная; описаны случаи гемикраниальной боли. Боль может иметь как пульсирующий, так и сдавливающий характер по типу «обруча» или «каски». Длительность ГБ колеблется от 1,5 ч в день до постоянной, интенсивность боли чаще умеренная, реже более интенсивная, возможны мигренозные симптомы - тошнота, фото- и фонофо-бия. Некоторые больные имеют в анамнезе мигрень и ЭГБН. Боль может усиливаться на фоне эмоционального стресса и физического напряжения; возможно развитие анальгетического абузуса.

Среди факторов, с которыми пациенты связывают начало ГБ, - инфекционные заболевания по типу острых респираторных вирусных инфекций, хирургические вмешательства и стрессовые жизненные события.

НЕПГБ с самого начала протекает без ремиссий, или очень быстро (в течение 24 ч) приобретает непрерывный характер (в МКГБ-2 приводился срок до 3 сут). Такое начало боли хорошо запоминается и обычно четко описывается пациентами: более 80% пациентов способны точно вспомнить день начала ГБ.

НЕПГБ может иметь два исхода. В первом случае ГБ может после нескольких недель самопроизвольно завершиться без лечения или перейти в хроническую форму по типу ХГБН.

20.13.11.2. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Диагноз «НЕПГБ» может быть установлен только после исключения других причин постоянной ГБ. Важнейший фактор диагностики - способность пациента точно вспомнить изначально хронический характер ГБ. Дополнительные и лабораторные исследования неинформативны.

Диагностические критерии НЕПГБ (МКГБ-3 бета, 2013)

А. Персистирующая ГБ, отвечающая критериям В и С.

В. Хорошо запоминаемое пациентом начало ГБ (ГБ приобретает хроническое течение в течение 24 ч).
С. ГБ имеет продолжительность более 3 мес.

D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета.

В первую очередь следует проводить дифференциальную диагностику с хронической формой ГБН, которая в отличие от НЕПГБ начинается с типичных приступов ЭГБН. Симптомы НЕПГБ могут наблюдаться также при идиопатической внутричерепной гипертензии, тромбозе венозных синусов, спонтанной ликворее, после травмы головы, при инфекционных поражениях (чаще вирусной природы), изменении давления ликвора и др.

Пациентам с клиническими проявлениями НЕПГБ следует провести МРТ с гадолинием (с целью выявления спонтанной ликвореи) и МР-венографию (для исключения тромбоза венозных синусов). При нормальных данных этих исследований, а также при неэффективности терапии целесообразно проведение люмбальной пункции для исключения инфекционной причины цефалгии и определения давления ликвора.

20.13.11.3. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение НЕПГБ может продолжаться на протяжении многих лет и часто плохо поддается терапии. Наиболее эффективны подходы, разработанные для лечения ХГБН и ХМ. Препаратами выбора являются антидепрессанты (в первую очередь амитриптилин) и антиконвульсанты (габапентин, топирамат). У некоторых пациентов отмечена эффективность антидепрессантов из группы СИОЗС, препаратов вальпро-

евой кислоты и миорелаксантов. При неэффективности медикаментозной терапии, особенно у пациентов с признаками цервикогенной ГБ, полезными могут быть блокады нервов (большого затылочного, аури-кулотемпорального, супраорбитального) и шейных фасеточных суставов анестетиками. В отдельных случаях эффективны немедикаментозные методы лечения: БОС, психологическая релаксация, поведенческая терапия.

Глава 21. Нейродегенеративные заболевания

21.1. БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

В.Л. Голубев, О.С. Левин, Е.А. Катунина

БП - медленно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с накоплением α-синуклеина и формированием интранейрональных телец Леви, которое проявляется главным образом двигательными расстройствами в виде гипокинезии, ригидности мышц, тремора покоя и постуральных нарушений, вызванных преимущественным поражением дофаминергических нейронов черной субстанции, а также широким спектром немоторных расстройств, включающим вегетативные, когнитивные, аффективные, сенсорные и другие нарушения.

Код по МКБ-10: G20. Болезнь Паркинсона.

21.1.1. Эпидемиология

БП - одно из самых распространенных дегенеративных заболеваний у лиц пожилого возраста. По данным различных эпидемиологических исследований, показатель распространенности БП колеблется от 100 до 300 случаев на 100 000 населения, а показатель заболеваемости - от 12 до 20 случаев на 100 000 населения в год. С возрастом заболеваемость увеличивается, соответственно растет и распространенность заболевания, достигая 1% среди лиц старше 60 лет и 3-4% - среди лиц старше 80 лет. Мужчины по сравнению с женщинами болеют в 1,5 раза чаще. Примерно в 10% случаев БП начинается в возрасте до 40 лет (БП с ранним началом). При развитии паркинсонизма в возрасте до 20 лет его обычно обозначают как ювенильный. Первичный ювенильный паркинсонизм, как правило, вызван генетическим дефектом, и его принадлежность к БП, несмотря на клиническую близость, является предметом дискуссии.

21.1.2. Этиология и патогенез

Несмотря на достигнутый в последние годы прогресс в понимании генетических и молекулярных механизмов БП, этиология этого заболевания остается неясной. Важное значение имеет как генетическая предрасположенность, так и факторы внешней среды, а также возрастные изменения нервной системы. Взаимодействие этих факторов запускает дегенеративный процесс в определенных группах нейронов. Раз возникнув, этот процесс становится необратимым и начинает экспансивно распространяться по мозгу. В основе патологического процесса лежит накопление пресинаптического белка α-синуклеина, что связано с избыточной продукцией белка либо с изменением его конформации и нарушением его деградации. Накопление α-синуклеина сопряжено с повышенной склонностью к агрегации. Токсичные олигомеры α-синуклеина нарушают функционирование органелл клеток, прежде всего митохондрий, следствием чего являются недостаточность дыхательных функций

митохондрий и окислительный стресс, а также нейровоспалительный процесс, исходом которых становится гибель нейронов. Помимо указанных, в патогенезе БП принимают участие и другие факторы, роль которых до конца еще не раскрыта.
Наряду с возрастом положительный семейный анамнез является наиболее значимым фактором риска БП. Тем не менее БП - преимущественно спорадическое заболевание. Положительный семейный анамнез выявляется в 5-15% случаев, и лишь менее чем в 1% случаев наблюдаются большие семьи, где случаи заболевания прослеживаются на протяжении нескольких поколений.

В то же время эпидемиологические исследования выявляют тенденцию к накоплению в семьях случаев БП. При наличии одного близкого родственника, страдающего БП, риск этого заболевания увеличивается в 2-2,5 раза, а при наличии двух пораженных родственников - риск возрастает примерно в 10 раз. Если у одного из сибсов БП, то риск заболеть у другого сибса увеличивается примерно в 2 раза, а если еще один из родителей страдает этим заболеванием, то риск увеличивается дополнительно в 4-5 раза.

На сегодняшний день картировано более 20 генных локусов (PARK1-PARK21), ассоциированных с первичным паркинсонизмом. Они могут наследоваться по аутосомно-доминантному (SNCA, LRRK2) или аутосомно-рецессивному (PRKN, DJ1, PINK1) типу. Некоторые из них сопровождаются формированием телец Леви и, следовательно, относятся к семейной форме БП, тогда как нозологический статус форм, не сопровождающихся формированием телец Леви, остается неопределенным. В случае мутаций в генных локусах PARK1, PARK2, PARK5-8, PARK17, PARK18 клиническая картина заболевания очень близка к спорадическим случаям БП. При других вариантах могут рано проявляться когнитивные расстройства, выраженная вегетативная дисфункция, преобладать дистонические феномены, миоклонии, выявляться пирамидные знаки, эпилептические припадки.

Генетическая предрасположенность вносит определенный вклад и в развитие спорадических случаев БП. Установлена связь наследственной предрасположенности с локусами GBA, SNCA, MART, LRRK2, PRKN. Возможно, имеет место ассоциация нескольких генов, создающая благоприятный фон, который может реализоваться в болезнь при воздействии дополнительных внешних факторов, например токсических.
Такими внешними факторами могут быть гербициды и пестициды. Контакт с такими пестицидами, как паракват, хлорорганические соединения, дитиокарбаматы и др., может быть причиной более раннего начала заболевания у лиц, проживающих в сельской местности. Повышение риска БП под влиянием гербицидов и пестицидов может зависеть от их дозы и быть опосредованным нарушением функции митохондрий либо изменением конформации и агрегацией α-синуклеина. Согласно данным некоторых эпидемиологических исследований, контакт с тяжелыми (марганец) или переходными металлами (железо, медь) также может способствовать развитию БП.

В некоторых исследованиях по типу «случай-контроль» у больных с БП отмечена более высокая частота ЧМТ, однако интерпретация этого факта на данный момент затруднена. Маловероятно, чтобы какой-либо один внешний фактор риска мог вызвать БП. Скорее всего, развитию БП способствует комбинация нескольких внешних факторов, обладающих аддитивным или синергическим действием, которая проявляется в определенном возрасте на фоне старения нигростриарной системы, а также при наличии наследственной предрасположенности.

21.1.3. Классификация

Классификация БП проводится по возрасту начала, форме, стадии и темпу прогрессирования заболевания. В зависимости от преобладания в клинической картине того или иного моторного симптома выделяют следующие формы.

• *Смешанная (акинетико-ригидно-дрожатель-ная) форма* характеризуется наличием всех трех основных двигательных симптомов в вариабельном соотношении. На ее долю приходится 60-70% случаев БП.

• *Акинетико-ригидная форма* характеризуется выраженными признаками гипокинезии и ригидности, к которым обычно рано присоединяются нарушения ходьбы и постуральная неустойчивость. Тремор покоя отсутствует или выражен минимально, но может выявляться постуральный тремор. На долю этой формы приходится 15-20% случаев БП.

• *Дрожательная форма* характеризуется доминированием в клинической картине дрожательного гиперкинеза, который обычно бывает представлен как тремором покоя, так и постурально-кинетическим тремором. Признаки гипокинезии и ригидности присутствуют, но обычно уходят на второй план. На долю этой формы приходится 5-10% случаев БП. Особенностями дрожательной формы являются относительная резистентность к препаратам леводопы, медленное, относительно доброкачественное течение, более частый положительный семейный анамнез.

По мере прогрессирования заболевания его форма может меняться. Например, в связи с редуцированием дрожания может происходить трансформация смешанной формы в акинетико-ригидную.

Для определения стадий БП рекомендуется использовать оригинальную классификацию стадий (степеней тяжести) БП, предложенную Hoehn и Yarh (1967), - табл. 21.1.

Таблица 21.1. Шкала Хен и Яра

Стадия	Клиническая характеристика
0	Двигательные проявления отсутствуют
1	Односторонние проявления заболевания
2	Двустороннее заболевание без постуральной неустойчивости
3	Умеренно выраженная постуральная неустойчивость, возможно самостоятельное передвижение (не нуждается в посторонней помощи)

4	Значительная утрата двигательной активности, но пациент в состоянии стоять без поддержки и даже передвигаться
5	В отсутствие посторонней помощи пациент прикован к постели или инвалидному креслу

Модифицированная версия шкалы, предусматривающая выделение промежуточных стадий 1,5 и 2,5, - используется в научных исследованиях.

В последнее время выделяют также «домоторные» («предиагностические») стадии БП:

• преклиническая (определяется наличием генетических и/или визуализационных маркеров);

• продромальная (ранние нарушения обоняния, запоры, аффективные нарушения, расстройства сна).

Для БП типично прогредиентное течение, однако темпы прогрессирования значительно варьируют. Выделяют три варианта темпа прогрессирования БП (при условии адекватного лечения):

• *быстрый темп прогрессирования,* при котором смена стадий заболевания (первая - вторая или вторая - третья) происходит в течение двух или менее лет;

• *умеренный темп прогрессирования,* при котором смена стадий происходит более чем за 2 года, но не более чем за 5 лет;
• *медленный темп прогрессирования* со сменой стадий более чем через 5 лет.

Исследования последнего десятилетия показывают, что длительность пребывания в одной стадии вариабельна (например, длительность пребывания во II стадии часто не превышает 3 лет, а длительность пребывания в III стадии может достигать 10 лет), что затрудняет использование указанной методики. Альтернативным подходом может служить выделение темпа прогрессирования на основе времени достижения III стадии: при быстром темпе прогрессирования признаки III стадии появляются менее чем через 5 лет от дебюта заболевания, при умеренном темпе прогрессирования - в пределах от 5 до 10 лет, при медленном темпе прогрессирования - не ранее чем через 10 лет. Следует также учитывать, что темп про-грессирования моторных и немоторных нарушений может не совпадать. Как правило, чем позднее дебют заболевания, тем чаще, быстрее и раньше развиваются психические и вегетативные нарушения.

21.1.4. Клиническая картина

21.1.4.1. МОТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Ядром клинической картины БП является триада двигательных симптомов (гипокинезия, ригидность мышц, тремор покоя).

Гипокинезия - облигатный симптом паркинсонизма любой этиологии. Под гипокинезией понимают замедленность движений (брадикинезия), уменьшение их амплитуды, количества и степени разнообразия двигательных актов (олигокинезия).

Страдает индивидуальный «язык тела», экспрессивный стиль в целом, в том числе речь, мимика, пластичность моторики. Раньше всех гипокинезия проявляется в некоторых элементарных действиях, связанных с самообслуживанием (чистка зубов, бритье, застегивание мелких пуговиц, шнуровка ботинок и т.п.). Впрочем, в начальных стадиях гипокинезия может быть незаметной для врача, поэтому для ее выявления применяют несложные, но очень демонстративные приемы (например, максимально быстрое сжимание пальцев в кулак и разжимание, сведение и разведение большого и указательного пальцев, имитация игры пальцами на фортепиано или аккордеоне, постукивние носком стопы или всей стопой о пол). При этом врачу следует обращать внимание на замедленную инициацию, асимметрию движений, но, главное - на особую форму «истощаемости» *(декремент)*движения, которое от повтора к повтору все более замедляется, затрудняется, уменьшается по амплитуде и требует от пациента все больших усилий.

Дрожание - наиболее очевидный симптом. Для БП типичен тремор покоя, главной характеристикой которого являются устранение или ослабление с началом движения, однако возможны постуральный и даже кинетический типы тремора (за исключением интенционного!). Проявлением постурального тремора при БП может быть легкий тремор вертикальной направленности при выполнении пальце-носовой пробы, который появляется в момент достижения конечной цели (истинный интенционный тремор быстро нарастает при приближении к цели и обычно отмечается в горизонтальной плоскости). В типичных случаях постуральное дрожание при БП уступает по своей выраженности тремору покоя, но иногда сопоставимо с ним и даже является единственным типом дрожания. В таких случаях диагностика БП становится крайне сложной (если другие симптомы паркинсонизма еще не появились в достаточной степени), особенно если учесть, что выраженный посту-ральный тремор при эссенциальном дрожании может наблюдаться в покое. В этой ситуации важное значение приобретает свойственный БП феномен «возобновляющегося тремора»: с началом поднимания рук тремор, наблюдающийся в покое, проходит, но спустя несколько секунд после достижения ими горизонтального уровня появляется вновь на фоне удержания позы. При эссенциальном дрожании паузы не наблюдается. Амплитуда тремора (покоя, постурального) крайне вариабельна в течение суток и определяется целом рядом факторов, в том числе и эмоциональным состоянием пациента. При выявлении латентного тремора покоя следует иметь в виду, что он усиливается при движении других конечностей, а также ментальных операций, например серийного счета. Тремор головы не характерен для БП (следует исключить эссенциальный или дистонический тремор).

Мышечная ригидность очевидна при выраженном синдроме паркинсонизма, но может быть почти незаметной в начальных стадиях, особенно при дрожательной форме заболевания. Очень важно выявить хотя бы минимальную асимметрию тонуса в конечностях (асимметрия симптомов - характерный признак всех стадий БП).

У большинства больных с БП ригидность преобладает в дистальной группе мышц и лучше выявляется при сгибании-разгибании в лучезапястном и голеностопном суставах. Ригидность усиливается при повторяющихся движениях, а также при движении в других конечностях, поэтому при проверке мышечного тонуса просят крепко сжать в кулак противоположную руку или поднять ногу. Нередко пациенты описывают ригидность как скованность или боль в плече, что является причиной ошибочной диагностики плечело-паточного периартрита. При наложении тремора на пластически повышенный тонус появляется симптом «зубчатого колеса», однако он может отмечаться и при эссенциальном треморе - на фоне нормального мышечного тонуса.

Постуральные нарушения часто обозначают как четвертый кардинальный симптом БП, но они обычно появляются относительно поздно и не имеют столь важного значения для ранней диагностики, как рассмотренные выше симптомы. Тем не менее именно они могут вносить решающий вклад в дезадаптацию пациентов. Постуральные нарушения представлены изменением позы и постуральной неустойчивостью - нарушением способности удерживать равновесие при изменении положения тела или ходьбе.

Постуральная неустойчивость связана с ослаблением генерации постуральных синергий, обеспечивающих удержание равновесия. В результате любое смещение центра тяжести при изменении позы или неловком шаге не вызывает компенсаторных движений туловища и конечностей, что ведет к падениям. Падения чаще происходят вперед, реже назад и возможны при ходьбе, при вставании с кресла или кровати, при поворотах на одном месте, в ситуациях, когда больной пятится назад, пытается достать рукой предмет или наклоняется вперед.
Для проверки постуральной устойчивости проводится *толчковая проба (проба Тевенара):* врач становится позади больного и, предупредив его, подталкивает его за плечи на себя с такой силой, чтобы пациент сделал шаг назад. В норме пациент выравнивает равновесие, рефлекторно наклоняя туловище вперед и делая 1-2 шага назад. При наличии посту-ральной неустойчивости он медленно (как «подпиленное дерево») падает без всякой попытки удержать равновесие или делает несколько мелких шажков назад (ретропульсия).

Изменение позы связано с преобладанием тонуса в проградитационной (сгибательной) мускулатуре, что приводит к «позе просителя», характеризующейся наклоном головы и туловища вперед, сгибанием в коленных и тазобедренных суставах, приведением рук и бедер. В наиболее тяжелых случаях может развиваться выраженный наклон туловища вперед - камптокормия (от греч. *camptos* - наклон и *cormos* - ствол дерева), при которой туловище становится параллельным плоскости пола. У части больных наблюдается патологический наклон головы вперед - антероколлис. Помимо позных изменений в сагиттальной плоскости, возможны

изменения и в коронарной плоскости - синдром Пизанской башни (боковое отклонение оси туловища, как правило, проходящее в положении лежа на спине). Механизмы изменений позы во многом остаются неясными. У различных больных определенную роль могут играть дистония, ригидность, нарушение постуральных рефлексов и сенсомоторной интеграции. Первоначально более мобильные, позные изменения имеют тенденцию к фиксации и в конечном итоге приводят к формированию стойких деформаций. На поздней стадии заболевания возможно также формирование стойкой деформации кистей и стоп, иногда обозначаемых как «стриарная кисть» или «стриарная стопа».

Нарушения ходьбы типичны для БП и наблюдаются начиная с ранней стадии заболевания. Поначалу они бывают представлены замедлением и уменьшением длины шага (микробазия), отсутствием содружественных движений рук при ходьбе (ахейрокинез), шарканьем. Характерна асимметрия ходьбы, соответствующая асимметрии симптомов паркинсонизма в конечностях. Причиной нарушения ходьбы, начиная с ранней стадии, может быть и дистония стопы, особенно часто развивающаяся при дебюте БП в молодые годы. На более поздней стадии заболевания в связи с нарастанием постуральных нарушений туловище при ходьбе наклоняется вперед, и чтобы сохранить равновесие, больные, пытаясь «догнать» центр тяжести своего тела, вынуждены постепенно ускоряться (про-пульсия), и могут непроизвольно перейти на быстрый короткий бегущий шаг (семенящая походка).

Иногда наблюдается *парадоксальная кинезия:* больной, не способный самостоятельно идти по ровной поверхности, легко взбирается и спускается по лестнице или идет по нарисованной линии. Значительно чаще на поздних стадиях развивается так называемая парадоксальная акинезия, или*застывания* (freezing) - внезапная блокада осуществляемого движения, чаще всего локомоторного. У большинства больных с БП ходьбу можно улучшить с помощью зрительных ориентиров (например, нарисованных на полу широких контрастных поперечных полос) или слуховых сигналов (ритмических команд или звука метронома).

21.1.4.2. НЕМОТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Немоторные нарушения при БП включают в себя психические (когнитивные, аффективные, поведенческие), вегетативные, сенсорные и иные расстройства. Ряд этих симптомов (запоры, тревога, депрессия, нарушения сна, расстройство обоняния, учащенное мочеиспускание, сексуальная дисфункция) относятся к числу наиболее ранних проявлений заболевания, выявляющихся за несколько лет или даже десятка лет до моторных расстройств.

Раннее развитие подобных симптомов (в рамках продромальной стадии) связывают с особенностями нейродегенеративного процесса при БП, вовлекающего первоначально центральные и периферические отделы вегетативной системы, обонятельную луковицу, ряд стволовых структур, являющихся источником восходящих

серотонинергических и норадренерги-ческих путей. Агрегаты α-синуклеина выявляются в клетках мейсснерова и ауэрбахова сплетений, парасимпатических нейронах подслизистого слоя кишечника, норадренергических терминалях сердца задолго до развития двигательных нарушений. Считается, что запоры могут за 10-20 лет предшествовать дебюту заболевания. Риск развития БП при наличии расстройства поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз в 5-летней перспективе составляет 25-40% и 40-70% в 10-летней перспективе. Гипосмия на домо-торной стадии заболевания встречается у 60-80% пациентов.

На более поздней стадии заболевания немоторные проявления могут быть вызваны побочным эффектом дофаминергических средств. В частности, дофамино-миметики, которые усиливают дофаминергическую трансмиссию не только в нигростриарной системе, но и во всем мозге, в том числе в лимбических и некоторых корковых структурах, содержащих дофаминовые рецепторы.

Нарушение когнитивных (познавательных) функций (памяти, внимания, ориентации, мышления и др.) с помощью нейропсихологических тестов выявляются у 95% больных. В первые 5 лет заболевания у большинства из них они бывают легкими и умеренными.

У больных с *легкими КН* (20-30%) выявляются нейродинамические нарушения в виде замедленности, аспонтанности (брадифрения), снижения внимания и работоспособности, но они хорошо справляются с тестами, не предусматривающими учет времени выполнения. У больных с*умеренными КН* (18-40%) наряду с нейродинамическими присутствуют регу-ляторные расстройства, отражающие дисфункцию лобных долей. Соответственно, у них нарушается выполнение даже тех тестов, в которых не вводилось ограничение времени. Способность к решению сложных задач может снижаться из-за ограничения ресурсов внимания, затрудняющего удержание в памяти условий задачи и результатов промежуточных действий. Нередки зрительно-пространственные нарушения (ограничение способности копировать и воспроизводить по памяти рисунки и фигуры, определять дистанцию и направление линий в пространстве). Примерно 10-15% таких пациентов имеют нарушения памяти гиппокампального типа, характерного для БА и проявляющегося нарушением формирования и снижением прочности следов памяти, о чем можно судить по нарушению узнавания и низкой эффективности семантических подсказок. Примерно у 25% пациентов с БП умеренное когнитивное расстройство выявляется уже в момент диагностики.

Деменция характеризуется множественным нарушением когнитивных функций, приводящим к социальной дезадаптации, то есть к утрате трудоспособности или бытовой независимости, которую невозможно объяснить чисто двигательным дефектом. При одномоментном (поперечном) обследовании демен-ция выявляется примерно у 30-40% больных с БП. Однако при длительном наблюдении за избранной когортой больных деменция рано или поздно развивается у 50-80% больных. В целом

частота деменции у пациентов с БП в 5-6 раз превышают таковую в общей популяции. В большинстве случаев признаки деменции отмечаются спустя 5 и более лет после появления первых симптомов паркинсонизма. Но иногда деменция развивается быстрее - уже в первые годы болезни. Тем не менее, если деменция развивается не позднее чем через год после появления симптомов паркинсонизма (на фоне относительно легких двигательных симптомов), принято диагностировать деменцию с тельцами Леви.

Развитие деменции при БП связано не только с усугублением нейродинамических и регуляторных нарушений, но и с присоединяющимся нарушением операциональных функций, выявляемым в тестах на память, речь, праксис, мышление. В отличие от умеренных КН, предоставление подсказок или алгоритма действий при деменции в значительно меньшей степени улучшает выполнение нейропсихологических тестов.

Ранние признаки деменции бывают представлены ослаблением интереса к окружающему, снижением инициативы, социальной, физической и интеллектуальной активности, усилением зависимости от окружающих, повышенной сонливостью в дневное и вечернее время, угнетенным настроением, повышенной тревожностью, тенденцией к самоизоляции и сужением круга общения. Развитие деменции указывает на более распространенный и агрессивный характер дегенеративного процесса, связано с более тяжелой инвалидизацией, более низкой продолжительностью жизни. Деменция предрасполагает к развитию эпизодов спутанности сознания и галлюцинаций на фоне приема лекарственных средств, оперативных вмешательств, изменения привычной обстановки. Деменция и комплекс связанных с ней поведенческих проблем (психозы, агрессивность, негативизм) резко затрудняют уход за больным и служат основной причиной дистресса ухаживающих лиц.

Депрессия - один из частых сопутствующих симптомов заболевания. У одних больных депрессия предшествует развитию двигательных расстройств, у других - совпадает с началом моторных проявлений, у третьих - развивается на фоне моторных флуктуаций. В качестве ведущих механизмов развития депрессии при БП рассматривают нейромедиатор-ные нарушения в лимбической системе вследствие нейродегенерации. Определенное значение, особенно в начале болезни, имеют психологические факторы в виде реакции на тяжелое инвалидизирующее заболевание, а также преморбидные особенности личности. Характерными проявлениями депрессии при БП наряду со сниженным фоном настроения являются ангедония (утрата способности испытывать удовольствие), утрата инициативы, нерешительность, тревога, раздражительность, быстрая утомляемость. В отличие от депрессии другой этиологии для БП менее характерны чувство вины, самоуничижения, ощущение жизненного краха, суицидальные мысли. Депрессия может проявляться в виде длительно персистирующего симптома либо проявляться в период «истощения» эффекта дозы леводопы, наряду с колебаниями моторной активности.

Апатия - одно из самых частых аффективных расстройств при БП, характеризующееся утратой мотивации, интереса к окружающему, снижением инициативы, эмоциональной тупостью, индифферентностью. Она может возникать в структуре депрессии, но нередко отмечается независимо от нее. В отличие от депрессии, для апатии как самостоятельного синдрома не характерны тоскливый и тревожный аффекты. Тем не менее симптомы депрессии и апатии широко перекрываются, что нередко приводит к ошибочным диагностическим заключениям и неправильной терапии. Так, например, ангедония может наблюдаться как при депрессии, так и при апатии (но не является самостоятельным расстройством). Отмечена корреляция тяжести апатии с повышенной дневной сонливостью, хронической усталостью, выраженностью когнитивной дисфункции, но не с уровнем двигательных нарушений. Предполагают, что в развитии апатии играет роль нарушение дофаминергической иннервации прилежащего ядра. Тем не менее признаки апатии плохо поддаются лечению не только антидепрессантами, но и дофаминергическими препаратами, что указывает на участие других нейромедиаторных систем, прежде всего норадренергической и холинергической.

Тревога чаще всего сопровождает депрессию, но встречается и отдельно от нее. Как и депрессия, тревога может иметь реактивный характер или быть связанной с дегенерацией дофаминергических, серо-тонинергических или норадренергических нейронов ствола мозга и вторичной дисфункцией подкорко-во-корковых кругов. Усиление тревоги с развитием возбуждения, двигательного беспокойства, раздражительности, дисфории, панической атаки или спутанности сознания иногда происходит на фоне прекращения действия очередной дозы леводопы.

Импульсивно-компульсивные расстройства входят в спектр поведенческих расстройств при БП. Ключевую роль в развитии импульсивно-компуль-сивных расстройств отводят дофаминергической терапии. Импульсивно-компульсивные расстройства чаще всего возникают на фоне приема агонистов дофаминовых рецепторов, высоких доз леводопы или их комбинации. К импульсивно-компульсивным расстройствам относят:

• синдромы нарушения импульсного контроля: патологическое пристрастие к азартным играм и покупкам в магазинах, часто превышающее финансовые возможности пациентов, сексуальная расторможенность, компульсивное переедание или увлечение Интернетом;

• поведенческие стереотипии, например пандинг;

• синдром дофаминовой дизрегуляции, который проявляется избыточным использованием дофа-минергических препаратов в дозах, значительно превышающих необходимые для контроля моторных симптомов (несмотря на развитие

дезадаптирующих дискинезий); что обычно сопровождается патологическими действиями по получению дополнительного количества препарата.
В качестве факторов риска импульсивно-компульсивных расстройств рассматривают: большую длительность заболевания, мужской пол, более молодой возраст, психиатрическую коморбидность (в основном депрессию и тревогу), алкоголизм, наличие импульсивно-компульсивных расстройств или другие типы аддиктивного поведения у родственников, некоторые особенности личности и психосоциальные факторы. При оптимизации схемы противопаркинсо-нической терапии, снижении дозы или отмене препарата, с которым связано нарушение импульсного контроля, поведение пациента нормализуется. В качестве вспомогательных средств назначают амантадин, атипичные нейролептики, антидепрессанты. Необходим строжайший контроль за получением и приемом препаратов, невозможный без тесного сотрудничества с близкими пациента.

Психотические нарушения возникают у 20-30% больных, а при учете так называемых малых форм (иллюзий и экстракампильных феноменов) их частота увеличивается до 60-70%. Спектр психотических нарушений включает экстракампильные феномены (ощущения присутствия или прохождения), зрительные галлюцинации, реже галлюцинации других модальностей (зрительные, слуховые, тактильные, соматические, мультимодальные), иллюзии, бредовые расстройства, нарушения идентификации, делирий. Хотя в большинстве случаев психотические нарушения возникают на фоне изменения схемы терапии, их основной причиной являются внутренние факторы, которые формируют предрасположенность к развитию психотических нарушений, снижая «порог» их появления. Психотические нарушения чаще встречаются у пожилых пациентов с поздней стадией БП, у больных с акинетико-ригидной формой и тяжелым двигательным дефектом (выраженными аксиальными нарушениями и постуральной неустойчивостью). Важнейшей предпосылкой развития психотических нарушений является наличие выраженных КН, особенно нарушений зрительно-пространственных и лобных функций. В патогенезе психотических нарушений важное значение имеют дегенеративные изменения, связанные с формированием телец Леви, в медиальных отделах височных долей, а также дефицит холинергических систем на уровне лимбических структур и коры больших полушарий с относительным преобладанием дофаминергических и иных моноаминергических систем.

Таким образом, причиной нарушения баланса могут быть блокада холинергического пути либо избыточная стимуляция дофаминовых рецепторов (особенно при их гиперчувствительности). Первым признаком такой дофаминергической гиперстимуляции часто становится тревожный аффект, который в той или иной мере наблюдают практически у всех больных, длительно принимающих дофаминомиметики. В дальнейшем у отдельных больных появляются зрительные галлюцинации, которые в типичных случаях сначала возникают по ночам (точнее, во

время спонтанных ночных пробуждений). При этом зрительные галлюцинации возникают только в момент перехода от сна к бодрствованию и поэтому бывают весьма кратковременными. Эти расстройства имеют и определенное прогностическое значение. При их появлении увеличивается вероятность развития психотических эпизодов в состоянии бодрствования. Не менее типично появление ярких, запоминающихся сновидений. Все указанные нарушения нарастают со временем. Рано или поздно к ним присоединяются психические нарушения в состоянии бодрствования, что является неблагоприятным прогностическим признаком, особенно когда они сопровождаются демен-цией. Такие больные вообще плохо поддаются какому бы то ни было лечению.

Нарушения сна и бодрствования могут быть представлены:

• расстройством засыпания и поддержания сна (инсомнией);

• повышенной дневной сонливостью (гиперсом-нией);

• парасомниями.

Нарушение засыпания возникает у двух третей больных с БП и может быть связано с усилением симптомов паркинсонизма в вечернее и ночное время (особенно у больных с моторными флуктуациями), приемом противопаркинсонических средств, СБН, тревожным аффектом. Нарушение поддержания сна и преждевременное утреннее пробуждение чаще всего обусловлены усилением паркинсонической симптоматики на фоне ослабления действия вечерней дозы леводопы и депрессии. Частые ночные и преждевременные утренние пробуждения ведут к уменьшению общей продолжительности ночного сна, повышенной утомляемости и сонливости в дневное время.

Повышенная дневная сонливость может иметь постоянный или пароксизмальный характер (в виде приступов непреодолимого засыпания). Причиной дневной сонливости могут быть нарушения ночного сна, синдром центральных или обструктивных апноэ во сне, прием седативных препаратов и дофаминер-гических средств, в том числе леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов. Сонливость, связанная с приемом дофаминергических средств, чаще проявляется в фазе титрования дозы, но уменьшается на фоне стабильной дозы.

Определенную роль в развитии гиперсомнии могут играть дегенерация стволовых структур, участвующих в поддержании бодрствования (в частности, орек-синергической системы), сопутствующие заболевания (например, гипотиреоз), деменция, артериальная гипотензия после приема пищи, связанная с вегетативной недостаточностью.

К наиболее частым парасомниям, наблюдающимся при БП, относятся двигательная активность во сне с быстрыми движениями глаз, периодические движения

конечностями, ночная миоклония, ночные кошмары, сноговорение, ночные галлюцинации, панические атаки.

Нарушение поведения (психомоторное возбуждение) во сне с быстрыми движениями глаз может проявляться сноговорением, криком, стонами, элементарными или более сложными движениями конечностей и туловища, иногда весьма активными и чреватыми опасностью травмы как самого больного, так и лежащего рядом супруга. Во время устрашающего сна больные могут вскакивать с постели, наносить удары кулаками или ногами, душить и т.д. Двигательная активность объясняется отсутствием мышечной атонии, обычно развивающейся во сне с быстрыми движениями глаз, во время которого человек видит сновидения.

Вегетативные нарушения возникают у подавляющего большинства больных и могут быть связаны с вовлечением практически всех функциональных систем организма. *Дисфункция ЖКТ*преимущественно представлена нарушением моторики кишечника, приводящим к развитию стойких запоров, на поздних стадиях возможно развитие гастропареза, а в тяжелых случаях и кишечной непроходимости. На поздней стадии часто развивается нарушение глотания, которое может быть связано как с гипокинезией и ригидностью бульбарной мускулатуры, так и с дисфункцией пищевода. Замедление моторики желудка и кишечника, связанное с вегетативной денерваци-ей или побочным действием лекарственных препаратов (холинолитиков или дофаминомиметических средств), затрудняет всасывание препаратов леводопы и может быть одной из причин развития на поздней стадии заболевания моторных флуктуаций.
Нейрогенные нарушения мочеиспускания на ранней и развернутой стадиях преимущественно связаны с расстройством фазы наполнения, что клинически выражается в развитии признаков гиперактивного мочевого пузыря (учащение и императивность мочеиспускания, никтурия). На поздних стадиях может страдать и фаза опорожнения мочевого пузыря, что характеризуется затруднением инициации мочеиспускания и неполным опорожнением мочевого пузыря.

Дисфункция сердечно-сосудистой системы может выражаться в развитии ортостатической гипотен-зии и снижении вариабельности сердечного ритма. ОГ может быть причиной синкопальных состояний, падений, а также общей слабости и быстрой утомляемости, головокружения, нечеткости зрения, боли или чувства тяжести в голове и шее. Резкое падение АД может возникать не только при вставании, но и при длительном нахождении в вертикальном положении, физической нагрузке, натуживании, перегревании, а также после приема пищи.

Ортостатическая (постуральная) артериальная гипотензия чаще возникает на ранних этапах болезни, но может развиться и в поздних стадиях, особенно при увеличении дозы леводопы или назначении агонистов дофаминергических рецепторов (АДР).

Липотимические состояния, головокружение, значительно реже обмороки возникают при переходе из горизонтального или сидячего положения в вертикальное или при длительном нахождении в вертикальном положении. Возможно острое развитие гипотензии на пике действия дофаминергического средства. Поскольку среди больных паркинсонизмом преобладают лица зрелого и пожилого возраста, часто страдающие коронарным или каротидным атеросклерозом, такие падения АД переносятся ими очень тяжело и могут даже представлять определенную опасность.

Нарушение слюноотделения может быть представлено как повышенным, так и пониженным слюноотделением. Однако повышенное слюноотделение (сиалорея), нередко весьма беспокоящее больных, связано не столько с гиперпродукцией слюны, сколько с нарушением ее автоматического сглатывания. Первоначально слюнотечение отмечается в ночное время (симптом мокрой подушки). На поздней стадии иногда развивается ксеростомия. Повышенная сальность кожи относится к числу классических признаков паркинсонизма, но, в отличие от других вегетативных нарушений, ее функциональная значимость чаще всего невелика, однако у некоторых больных развивается себорейный дерматит.

У части пациентов с БП возникает *нарушение функции дыхания,* которое может быть связано с ригидностью грудной клетки, гипокинезией и утомляемостью дыхательных мышц, снижающих эффективность дыхательных движений, дисфункцией мышц верхних дыхательных путей с повышением сопротивления воздуху, развитием обструктивных или центральных апноэ во сне, респираторной апраксией (нарушением произвольного контроля дыхательных движений). При моторных флуктуациях затруднения дыхания часто нарастают в период «выключения» и сглаживаются или регрессируют с наступлением эффекта очередной дозы леводопы.

Сенсорные симптомы и боль. Для БП не характерны нарушения чувствительности («органов чувств») в традиционном понимании этого расстройства (за исключением нарушения обоняния). При осмотре у пациентов не выявляется ни выпадения тех или иных видов чувствительности, ни зон гиперестезии. Тем не менее многие пациенты с БП предъявляют жалобы на ощущения покалывания, жжения, зуда, онемения или разнообразные болезненные ощущения, которые могут возникать уже на ранней стадии. Часто они более выражены в наиболее пораженных конечностях. При адекватной терапии они могут проходить, но нередко возобновляются на более поздней стадии в связи с развитием моторных флуктуаций, обычно усиливаясь в фазу ослабления действия разовой дозы леводопы. Предполагают, что подобные ощущения связаны с нарушением сенсомоторной интеграции вследствие дисфункции базальных ганглиев. Кроме того, боль при БП может быть связана с ригидностью, дистонией, вертеброгенной или суставной патологией.

У части больных с БП возникают нечеткость зрения или диплопия, которые, по-видимому, отражают не классические глазодвигательные нарушения, а ослабление конвергенции или расстройство рефракции.
Анализируя клиническую картину БП в целом, необходимо помнить, что современная терапия способна трансформировать привычные проявления заболевания и его клиническая картина часто представляет «мозаику» разнообразных ятрогенных и «естественных» (то есть присущих собственно БП) симптомов. Необходимо четко различать эти варианты симптомов, так как их терапия принципиально различается.

21.1.5. Диагностика

Диагноз БП устанавливают клинически. В настоящее время для диагностики БП чаще всего используют критерии Банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании (Gibb, Lees, 1988) - табл. 21.2.

Таблица 21.2. Критерии клинической диагностики Банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании

Шаг 1	**Диагностика синдрома паркинсонизма** Гипокинезия в сочетании не менее чем с одним из следующих симптомов: (а) мышечная ригидность; (б) тремор покоя 4-6 Гц; (в) постуральная неустойчивость, не связанная с первичными зрительными, вестибулярными, мозжечковыми нарушениями, нарушением глубокой чувствительности
Шаг 2	**Критерии исключения БП** • Повторные инсульты в анамнезе со ступенеобразным прогрессированием симптомов паркинсонизма. • Повторные ЧМТ в анамнезе. • Энцефалит в анамнезе. • Окулогирные кризы. • Лечение нейролептиками на момент появления симптомов. • Семейный характер заболевания (более 1 родственника с аналогичным заболеванием). • Наличие длительной ремиссии. • Строго односторонняя симптоматика более 3 лет. • Паралич взора вниз. • Ранняя быстро прогрессирующая вегетативная недостаточность. • Мозжечковые знаки. • Рано развивающаяся деменция с нарушениями памяти, речи и праксиса. • Симптом Бабинского. • Наличие атрофии мозжечка или сообщающейся гидроцефалии на КТ. • Отсутствие реакции на высокие дозы леводопы (в отсутствие мальабсорбции). • Контакт с токсическими веществами, вызывающими паркинсонизм
Шаг 3	**Критерии, подтверждающие диагноз БП**

	• Одностороннее начало. • Тремор покоя. • Прогрессирующее течение. • Сохранение асимметрии симптоматики с преобладанием на первоначально вовлеченной стороне тела. • Высокая эффективность препаратов леводопы (уменьшение симптомов на 70-100%). • Выраженные хореиформные дискинезии, индуцированные леводопой. • Сохранение реакции на леводопу в течение 5 лет и более. • Течение заболевания в течение 10 лет и более

Указанные критерии обладают очень высокой специфичностью (около 98%), то есть лишь в 2% случаев диагноз БП, установленный с их помощью, в последующем не подтверждается. Однако чувствительность критериев более низкая - около 90% (в 10% случаев диагноз БП ошибочно не выставляется). Следует помнить, что любой клинический диагноз может быть только вероятным или возможным. Для

постановки достоверного диагноза необходимо пато-морфологическое исследование, которое выявляет: 1) снижение численности нейронов и глиоз компактной части черной субстанции; 2) наличие внутриклеточных включений - телец Леви - в сохранившихся нейронах. Классический подход к патоморфологиче-ской диагностике БП требует обнаружения телец Леви хотя бы в одной клетке черной субстанции или голубоватого пятна в отсутствие патоморфологических маркеров иных заболеваний. Критерии достоверности диагноза БП отражены в табл. 21.3.

Таблица 21.3. Критерии достоверности диагноза болезни Паркинсона

Категории диагноза	**Признаки**
Возможный диагноз	1. Наличие как минимум двух кардинальных симптомов, одним из которых является гипокинезия, а другим - тремор или ригидность. 2. Прогрессирующее течение 3. Отсутствие атипичных симптомов
Вероятный диагноз	Критерии, описанные для возможной БП, а также как минимум две из следующих особенностей: 1) выраженное улучшение от применения леводопы; 2) связанные с применением леводопы флуктуации двигательной симптоматики *или* 3) вызванные приемом леводопы диски-незии; 4) асимметрия симптомов
Достоверный диагноз	1. Критерии, описанные для вероятной БП. 2. При постмортальном исследовании обнаружение дегенерации пигментированных нейронов черной субстанции; в оставшихся нейронах черной субстанции обнаруживаются тельца Леви; отсутствуют олигодендроглиальные включения

Несмотря на то что данные критерии диагностики выдержали проверку временем, некоторые их пункты, несомненно, нуждаются в коррекции. Например, совершенно очевидно, что семейный характер заболевания не может исключить диагноз БП. К упоминающейся КТ следует добавить МРТ. А к клиническим признакам,

подтверждающим диагноз БП, следует добавить аносмию (начиная с ранней стадии) и зрительные галлюцинации (на поздней стадии).
Одним из наиболее надежных критериев прижизненной диагностики БП является стойкая высокая эффективность препаратов леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов. Тем не менее, ввиду того что острая фармакологическая проба с леводопой или агонистом дофаминовых рецепторов часто дает не только ложноположительные, но и ложноотрицатель-ные результаты, она в настоящее время не рекомендуется для клинической диагностики БП.

В настоящий момент нет методов лабораторного или инструментального исследования, которые следовало бы провести у каждого пациента с подозрением на БП. В последние годы больным с БП часто проводят КТ или МРТ головного мозга. Тем не менее, если клиническая картина у больного с синдромом паркинсонизма отклоняется от классического варианта, свойственного БП, в частности отсутствует типичная реакция на дофаминергические средства, - необходимо проведение нейровизуализации для исключения иных причин синдрома паркинсонизма.

Для исключения гидроцефалии, опухоли мозга, внутримозговой кальцификации достаточно КТ, однако для выявления более тонких структурных изменений, помогающих установить диагноз мультисистем-ной дегенерации или цереброваскулярной патологии, необходима МРТ. У больных с мультисистемными дегенерациями при МРТ нередко удается выявить некоторые относительно специфические признаки.

В настоящее время получают распространение новые методики МРТ, такие как воксель-ориентированная морфометрия, МРТ-спектроскопия, которые открывают новые возможности для диагностики ней-родегенеративных заболеваний. С помощью ПЭТ с флюродопой и ОФЭКТ с β-CIT (маркер переносчика дофамина в синаптической щели) можно выявить снижение накопления радиолигандов в полосатом теле, что характерно для БП. Проведение ПЭТ с лигандом D2-рецепторов раклопридом позволяет оценить состояние постсинаптических структур. Их изменение характерно для вариантов вторичного и атипичного паркинсонизма. С помощью этих методов не только возможно проводить раннюю (в том числе доклиническую) диагностику заболевания, но и мониторинг патологического процесса. Существенным ограничением применения методов функциональной нейровизуализации является их высокая стоимость. На текущий момент ПЭТ и ОФЭКТ с радиолигандами к дофаминергическим структурам при БП в РФ не проводятся.
Транскраниальная сонография - доступный неин-вазивный метод, который может быть использован в сомнительных случаях. Метод основан на повышенной гиперэхогенности черной субстанции за счет повышенного содержания ионов железа. У 80-90% больных уже на начальной стадии БП может быть выявлено изменение

сигнала от черной субстанции. Вместе с тем гиперэхогенность может иметь место и у здоровых людей.

Тест на выявление обонятельной дисфункции позволяет дифференцировать синуклеинопатии (БП, деменцию с тельцами Леви, мультисистемную атрофию) от эссенциального тремора, прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазальной дегенерации, сосудистого паркинсонизма.

Критерии клинической диагностики БП Международного общества болезни Паркинсона и двигательных расстройств (MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease, 2015)

Критерии клинической диагностики БП Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании длительное время являлись общепризнанным стандартом клинической диагностики БП, но с момента их создания прошло более 25 лет. За этот срок представления о БП значительно изменились, больше внимания стало уделяться немоторным симптомам заболевания, в практику вошли новые методы нейровизуализации. Некоторые пункты в традиционных критериях явно нуждались в корректировке. Так, например, семейный характер заболевания не может исключать наличия БП, а предшествующее лечение нейролептиками требует уточнения дозы препарата и длительности лечения, иначе нельзя исключить дебюта БП, «демаскированного» приемом блокаторов дофаминовых рецепторов. Новые критерии MDS были опубликованы в конце 2015 г.

Диагностика БП, согласно критериям, осуществляется в два этапа: на первом проводится выявление синдрома паркинсонизма, который определяется как гипокинезия в сочетании с тремором покоя частотой 4-6 Гц и/или мышечной ригидностью. В новых критериях исчезла постуральная неустойчивость при диагностике синдрома паркинсонизма при БП. Это связано с тем, что постуральная неустойчивость является характерным симптомом поздней стадии заболевания, но в случае ее раннего развития, напротив, необходимо исключать другое нейродегенеративное заболевание.
На втором этапе путем расспроса и неврологического осмотра пациента выявляются поддерживающие критерии, «красные флажки» и абсолютные исключающие критерии. Диагностика БП возможна только в случае отсутствия абсолютных исключающих критериев, наличие которых указывает на другое нейродегенеративное заболевание или синдром паркинсонизма иной этиологии.

В соответствии с критериями возможны два уровня диагностики БП - **клинически достоверная БП** и **клинически возможная БП.** При наличии двух и более подтверждающих критериев и отсутствии «красных флажков» может быть диагностирована клинически достоверная БП. При наличии одного или двух «красных флажков» и равного или большего количества поддерживающих критериев

диагностируется клинически возможная БП. В случае выявления трех и более «красных флажков» диагноз БП не может быть выставлен.

I. Критерии диагностики паркинсонизма.

Брадикинезия в сочетании с минимум одним из двух признаков:

1) тремор покоя;

2) ригидность.

II. Поддерживающие критерии.

1. Явный и драматический ответ на дофаминерги-ческую терапию.

2. Дискинезии пика дозы.

3. Тремор покоя в конечности.

4. Гипосмия, подтвержденная тестом Пенсильванского университета (UPSIT) и/или симпатическая денервация миокарда, подтвержденная сцинтиграфией миокарда с 1^{123}-метайодобензилгуанидином.

III. Абсолютные исключающие критерии.

1. Мозжечковые знаки.

2. Парез взора вниз или замедление вертикальных саккад.

3. Поведенческий вариант лобно-височной демен-ции или первичная прогрессирующая афазия в первые 5 лет заболевания.

4. Паркинсонизм нижней половины тела более 3 лет.

5. Лечение нейролептиками достаточной продолжительностью и в дозе, способной вызвать лекарственный паркинсонизм.
6. Отсутствие явного ответа на терапию леводопой в высоких дозах (>600 мг/сут).

7. Выпадение высших видов чувствительности (графестезия, стереогноз), апраксия или прогрессирующая афазия.

8. Сохранность пресинаптических дофаминер-гических структур, по данным однофотонной эмиссионной КТ/ПЭТ.

9. Наличие другого заболевания, способного вызвать синдром паркинсонизма.

IV. «Красные флажки».

1. Быстрое прогрессирование нарушений ходьбы, требующее регулярного использования инвалидного кресла в первые 5 лет заболевания.

2. Отсутствие прогрессирования моторных симптомов в течение 5 лет или больше в случае, если это не обусловлено адекватно подобранной терапией.

3. Тяжелые бульбарные расстройства в первые 5 лет.

4. Инспираторные дыхательные расстройства: дневной или ночной стридор.

5. Тяжелая вегетативная недостаточность в первые 5 лет заболевания, включая:

• ОГ - снижение САД на 30 мм или диастоли-ческого АД на 15 мм в течение 3 мин после перехода из горизонтального в вертикальное положение *или*

• задержку или недержание мочи в первые 5 лет заболевания (у мужчин задержка мочи должна быть обусловлена наличием гиперплазии простаты и должна быть ассоциирована с эректиль-ной дисфункцией).

6. Частые падения (более 1 раза в год) из-за неустойчивости в первые 3 года.

7. Асимметричный антероколлис или контрактуры верхних или нижних конечностей в первые 10 лет заболевания.

8. Отсутствие типичных немоторных проявлений в первые 5 лет, включая нарушения сна, вегетативную дисфункцию, гипосмию, нейропси-хиатрические расстройства (депрессия, тревога, галлюцинации).

9. Необъяснимые пирамидные знаки.

10. Симметричность симптомов паркинсонизма.

21.1.6. Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят между всеми заболеваниями, сопровождающимися синдромом паркинсонизма: вторичным паркинсонизмом, паркинсонизмом в рамках мультисистемных дегене-раций и псевдопаркинсонизмом. На БП приходится приблизительно 80% всех случаев синдрома паркинсонизма.
Основные формы вторичного паркинсонизма - лекарственный, токсический, посттравматический, постэнцефалитический, при объемных процессах, сосудистый, при гидроцефалии, постгипоксический. По некоторым данным, среди вторичных форм доминируют лекарственный и токсический паркинсонизм, в то время как на сосудистый паркинсонизм приходится лишь 6-8%. Как правило, меньше всего диагностических затруднений возникает при посттравматическом паркинсонизме. Постэнцефалитический паркинсонизм в настоящее время наблюдают редко в связи с практически полным исчезновением энцефалита Экономо, в то же время нарастает частота случаев паркинсонизма на фоне ВИЧ-инфекции.

Сосудистое поражение базальных ганглиев и их связей является причиной не более 6-8% случаев паркинсонизма. В отечественной неврологической практике длительное время прослеживалась гипердиагностика сосудистого паркинсонизма. Это связано с

тем, что критерии его диагностики длительное время отсутствовали или были ошибочными и лишь в последнее время приобретают более или менее унифицированный вид. Клиническая картина сосудистого паркинсонизма весьма характерна и существенно отличается от таковой при БП; кроме того, при сосудистом паркинсонизме выявляют соответствующие изменения на МРТ. Однако выявление у больного паркинсонизмом при нейровизуализации сосудистого поражения мозга является необходимым, но не достаточным условием диагноза «сосудистый паркинсонизм», который требует наличия анамнестических, клинических или параклинических признаков цере-броваскулярного заболевания в сочетании с *не менее чем двумя признаками из следующих трех:*

1) атипичная, не характерная для БП, клиническая картина (малая эффективность препаратов леводопы, преимущественное вовлечение нижних конечностей, отсутствие классического тремора покоя и позы просителя, раннее развитие постуральной неустойчивости, деменции, псев-добульбарного синдрома, наличие мозжечковой или пирамидной симптоматики и др.);
2) атипичное, не характерное для БП и других дегенеративных заболеваний, течение - острое или подострое развитие вскоре после перенесенного инсульта с последующей стабилизацией и спонтанным регрессом симптомов либо ступенеобразное прогрессирование с чередованием эпизодов быстрого нарастания симптомов и их последующего частичного спонтанного регресса;

3) выявление при КТ или МРТ изменений головного мозга ишемического или геморрагического характера в стратегических для развития паркинсонизма зонах (обширного подкоркового лейкоареоза, множественных двусторонних очагов в базальных ганглиях, одноили двустороннего поражения среднего мозга, таламуса или лобных долей).

У больных с сосудистым поражением мозга чаще встречается не истинный паркинсонизм, а так называемый паркинсонизм нижней части тела (апраксия ходьбы, или лобная дисбазия).

В клинической практике чаще всего БП приходится дифференцировать от других дегенеративных заболеваний, относящихся к группе «паркинсонизм плюс» (мультисистемная атрофия, прогрессирующий надъ-ядерный паралич, кортикобазальная дегенерация, болезнь диффузных телец Леви, комплекс паркинсонизм - БАС-деменция). Реже поводом для дифференциальной диагностики служат другие заболевания: болезнь Вильсона-Коновалова, эссенциальный тремор, БА и др.

Следует подчеркнуть, что существуют определенные клинические особенности паркинсонизма, позволяющие сразу усомниться в диагнозе БП. К этим особенностям, иногда именуемым красными флаж-

ками, можно отнести ранние падения, низкую эффективность леводопы, симметричность двигательных нарушений, отсутствие тремора, раннее появление признаков периферической вегетативной недостаточности (табл. 21.4).

Таблица 21.4. «Красные флажки» при установлении диагноза «болезнь Паркинсона»

Клинические симптомы	**Встречается при**
Ранние падения	Мультисистемная атрофия, прогрессирующий надъядер ный паралич
Раннее развитие деменции	Деменция с тельцами Леви, прогрессирующий надъядер-ный паралич, кортикоба-зальная дегенерация, БА
Апраксия, синдром «чужой конечности»	Кортикобазальная дегенерация
Раннее развитие вегетативной недостаточности	Мультисистемная атрофия
Острое развитие симптомов	Сосудистый или лекарственный паркинсонизм
Быстрое прогрессирование	Варианты атипичного паркинсонизма
Отсутствие тремора покоя при наличии других вариантов дрожания	Эссенциальный тремор, дистонический тремор
Симметричное начало заболевания	Прогрессирующий надъ-ядерный паралич. Вторичный паркинсонизм (сосудистый, нейролептический), паркинсонизм плюс (атипичный паркинсонизм)
Преобладание аксиальных симптомов	Прогрессирующий надъ-ядерный паралич. Сосудистый паркинсонизм

С целью исключения гепатолентикулярной дегенерации (болезни Вильсона-Коновалова) всем пациентам моложе 50 лет с любым экстрапирамидным синдромом необходимо проводить исследование роговицы с помощью щелевой лампы на предмет обнаружения кольца Кайзера-Флейшера, анализ крови на церулоплазмин и мочи на содержание меди, а также МРТ головы.

21.1.7. Продолжительность жизни и смертность у пациентов с болезнью Паркинсона

БП сама по себе крайне редко бывает непосредственной причиной смерти и редко упоминается в свидетельствах о смерти. Тем не менее смертность среди пациентов с БП в 1,6-2,5 раза выше, чем у лиц того же возраста. В среднем продолжительность жизни у мужчин с БП на 3,4 года ниже, у женщин - на 5,3 года ниже, чем в аналогичной возрастной группе общей популяции. Снижение выживаемости наблюдается при любом возрасте начала заболевания. Наличие деменции, галлюцинации, акинетико-ригидная форма с ранним нарушением равновесия и ходьбы, дисфагия

повышают уровень смертности. Наиболее частыми причинами смерти больных с БП служат пневмония, сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания, инсульт.

21.1.8. Лечение

21.1.8.1. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

В лечении БП можно выделить три основных направления:

• нейропротективную/нейрорепаративную терапию, целью которой является замедлить или приостановить дегенерацию нейронов головного мозга, а с другой стороны, восстановить функционирование поврежденных отделов мозга;

• симптоматическую терапию, позволяющую уменьшить основные симптомы заболевания за счет коррекции возникающего в мозге нейрохимического и нейрофизиологического дисбаланса;

• физическую и социально-психологическую реабилитацию.

К нейропротективной/нейрорепаративной терапии относятся 3 группы мер:
• меры, предупреждающие развитие нейродегене-ративных изменений в клетках;

• меры, обеспечивающие функциональное восстановление частично поврежденных, но жизнеспособных клеток;

• меры, обеспечивающие увеличение числа нейронов, например, путем имплантации новых клеток или стимулирования деления существующих клеток.

В последние годы экспериментальные и клинические испытания прошли несколько десятков средств, потенциально способных влиять на различные стадии нейродегенеративного каскада, в конечном итоге ведущего к гибели клеток (окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, токсическое действие глутамата, нарушения гомеостаза кальция, воспаление, агрегация белков, апоптоз): антиоксидан-ты, антагонисты глутамата, блокаторы кальциевых каналов, противовоспалительные средства, трофические факторы и т.д., однако пока их эффективность не доказана. Первые успехи получены в разработке методов генетической терапии, весьма перспективны экспериментальные работы по применению клеточных технологий, однако до внедрения этих методов в клиническую практику пока далеко.

В связи с этим в настоящее время лечение проводят, ориентируясь главным образом на симптоматический эффект противопаркинсонических препаратов. Тем не менее современные противопаркинсонические средства, хотя и не останавливают прогрессирование заболевания, способны при рациональном использовании существенно ослабить его основные симптомы, поддержать мобильность и активную жизнедеятельность больных в течение многих лет и увеличить выживаемость пациентов.

Симптоматическая терапия БП основана на коррекции нейрохимического дисбаланса в базальных ганглиях, который характеризуется снижением уровня дофамина в связи с дегенерацией нигростриар-ных нейронов и относительным (или абсолютным) повышением активности холинергических и глута-матергических систем. Фармакотерапию, направленную на коррекцию нейромедиаторного дисбаланса, с определенной точки зрения можно считать не только симптоматической, но и

патогенетической терапией. К тому же, как показывают ряд исследований, ранняя коррекция нейрохимического и нейрофизиологического дисбаланса может оказывать долгосрочное стабилизирующее действие на течение заболевания, что, возможно, объясняется поддержанием механизмов компенсации.

Для коррекции относительного или абсолютного повышения холинергической активности применяются холинолитики, для снижения активности глутамат-ергической системы - препараты амантадина, для повышения дофаминергической активности применяются препараты леводопы, ингибиторы МАО типа В, ингибиторы КОМТ, агонисты дофаминовых рецепторов. Механизм действия препаратов этих групп различен, и их при необходимости можно сочетать в рамках комбинированной терапии.

Основной задачей противопаркинсонической терапии является восстановление нарушенных двигательных функций и поддержание оптимальной мобильности пациента в течение максимально длительного времени при сведении к минимуму риска побочных действий и долгосрочных осложнений терапии. Помимо поддержания двигательных функций, следует стремиться к максимально возможной коррекции немоторных проявлений.

21.1.8.2. ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Леводопа - предшественник дофамина, способный, в отличие от него, проникать через ГЭБ. Превращаясь в дофамин в оставшихся клетках черной субстанции, препарат способен корригировать дефицит дофамина в базальных ганглиях. Появление препаратов лево-допы в 1960-1970-х годах позволило на годы отсрочить момент наступления инвалидизации и летального исхода. В настоящее время леводопа остается наиболее эффективным противопаркинсоническим средством, «золотым стандартом» лечения БП, единственным препаратом, который рано или поздно назначают всем больным с этим заболеванием. Несмотря на короткий период полужизни леводопы в крови, в первые годы лечения при 3-кратном приеме эффект леводопы остается стабильным в течение суток. Это обеспечивается наличием не только краткосрочного, но и долгосрочного эффекта леводопы, развивающегося при регулярном приеме препарата. В первые 3-5 лет после начала лечения заболевания состояние пациента обычно хорошо компенсируется при дозе 300-400 мг/сут. При БП не рекомендуется превышать дозу леводопы 1000 мг/сут, однако в некоторых резистентных случаях паркинсонизма (чаще всего при мультисистемных дегенерациях) эффекта удается добиться лишь при применении более высоких доз (до 1500-2000 мг/сут).

Неизбежное развитие дискинезий, моторных и немоторных флуктуаций через несколько лет, а иногда и месяцев после начала лечения, что связано

как с критическим снижением численности нигро-стриарных нейронов, так и с некоторыми особенностями фармакодинамики леводопы, существенно ограничивает терапевтический ресурс препаратов леводопы, заставляя отсрочить их назначение. Вместе с тем показано, что благоприятный эффект леводопы на выживаемость в наибольшей степени проявляется лишь в первые 8-9 лет болезни, если лечение начинается до появления выраженной постуральной неустойчивости, то есть в конце II - начале III стадии БП. В последующем все более важную роль в клинической картине начинают симптомы, резистентные к леводопе, и, хотя препарат продолжает оказывать лечебное действие, его влияние на выживаемость ослабляется. Соответственно, чрезмерное откладывание назначения леводопы пациентам БП чревато тем, что они не смогут извлечь максимальную пользу из этого препарата.

Помимо обычных (стандартных) препаратов леводопы, которые растворяются в ЖКТ в течение 30 мин, выпускают препараты с замедленным высвобождением, из которых леводопа высвобождается в течение 3 ч. В то же время для этих препаратов свойственно более медленное нарастание концентрации леводо-пы в крови (T_{max} 1,5-3 ч) и, соответственно, медленное наступление эффекта, а также более низкая пиковая концентрация. Кроме того, для препаратов с замедленным высвобождением характерна более низкая биодоступность леводопы, в результате чего ее суточную дозу приходится увеличивать в среднем на 20-30%. Наиболее длительным действием обладает комбинированный препарат, содержаший леводопу и ингибиторы обоих ферментов, осуществляющих ее метаболизм, - ДДК (карбидопа) и КОМТ (энтака-пон). Главная сфера применения данного препарата - коррекция моторных флуктуаций.
АДР способны непосредственно стимулировать дофаминовые рецепторы на стриарных нейронах в обход дегенерирующих нигростриарных клеток, имитируя действие эндогенного медиатора. АДР подразделяют на два класса - эрголиновые (бромокриптин, перголид, лизурид*[9], каберголин) и неэрголиновые (апоморфин*[9], прамипексол, ропинирол, пирибедил, ротиготин). Достоинством неэрголиновых АДР является узкий спектр побочных эффектов, не включающий вазоспазм, эритромелалгию, плевропульмо-нальный и забрюшинный фиброз, а также фиброз сердечных клапанов. Более благоприятный профиль безопасности неэрголиновых препаратов является основной причиной того, что в последние годы они практически вытеснили эрголиновые средства из клинической практики. В настоящее время в России зарегистрированы 7 препаратов АДР: бромокрип-тин, каберголин, прамипексол, ропинирол, пирибе-дил, ротиготин (в форме накожного пластыря) и апоморфин*[9] (для подкожного введения, в том числе с помощью помпы). Терапевтическая активность применяемых в практике АДР в эквивалентных дозах сопоставима (1 мг прамипексола примерно соответствует по эффективности 4 мг ропинирола или роти-готина, 10 мг бромокриптина и 80 мг пирибедила). В последние годы особенно широко применяют АДР пролонгированного действия, которые достаточно

принимать 1 раз в сутки - они обеспечивают более постоянную стимуляцию дофаминовых рецепторов и более высокую приверженность к терапии.

Первоначально АДР использовались как дополнение к леводопе на поздней стадии заболевания. Однако в настоящее время АДР чаще используют на ранней стадии БП. Современные препараты АДР, назначаемые на ранней стадии БП, способны оказывать терапевтический эффект, приближающийся к действию леводопы, что позволяет отсрочить ее назначение у части больных на несколько лет. Все применяемые в настоящее время АДР главным образом стимулируют D2-рецепторы. Низкий риск развития дискинезий и флуктуаций объясняется длительным действием АДР, благодаря которому они обеспечивают тоническую (квазифизиологическую) стимуляцию дофаминовых рецепторов в полосатом теле. Предполагают, что стимуляция D3-подтипа D2-рецепторов в лимбической системе сопряжена с антидепрессивным эффектом АДР, который показан в ряде исследований прами-пексола.
Вместе с тем следует учитывать, что откладывание момента развития моторных флуктуаций при начале лечения с АДР обычно происходит ценой более низкой эффективности и более частых побочных эффектов (прежде всего тошноты, отека голеней, повышенной сонливости, импульсивно-компульсив-ных расстройств, зрительных галлюцинаций). С увеличением длительности лечения эффективность АДР снижается, что требует дополнительного назначения препараты леводопы. Тем не менее даже в долгосрочной перспективе (5-10 лет) начало лечения с АДР с последующим присоединением по мере необходимости препарата леводопы сопряжено с более низкой частотой дискинезий и флуктуаций, чем начало лечения с леводопы. У больных с развернутой и поздней стадиями БП назначение АДР позволяет ослабить моторные флуктуации, уменьшить длительность периода «выключения» и выраженность связанных с ним дискинезий. В тех случаях, когда добавление АДР позволяет снизить дозу препарата леводопы, это приводит и к ослаблению дискинезий «пика дозы», но этот эффект менее стойкий.

Ингибиторы моноаминоксидазы B. Блокада МАО типа B увеличивает концентрацию дофамина в синап-тической щели и за счет торможения окислительного стресса может оказывать нейропротективное действие. В настоящее время в клинической практике применяются 2 препарата, избирательно ингибирую-щих МАО типа B, - селегилин и разагилин. В целом противопаркинсонический эффект селегилина невелик, хотя и позволяет отсрочить назначение леводопы на 8-10 мес, а его добавление к леводопе позволяет снизить ее дозу на 10-15%.

Разагилин - селективный необратимый ингибитор МАО типа B второго поколения, который блокирует данный фермент примерно в 10 раз сильнее селегили-на. Хотя разагилин имеет тот же механизм действия, что и селегилин, при его метаболизме не образуется метамфетамин, с которым связана значительная часть побочных эффектов селегилина. Более того, основной метаболит разагилина - аминоиндан - улучшает

двигательные и когнитивные функции на экспериментальных моделях и может таким образом усиливать эффект основного препарата. Клиническая эффективность и безопасность разагилина как на ранних, так и на поздних стадиях БП тщательно изучены в серии крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований.

На ранней стадии БП разагилин в дозе 1 мг/сут эффективен в качестве монотерапии или в комбинации с АДР или амантадином. В исследовании с отставленным стартом (ADAGIO) было показано стойкое различие в выраженности симптомов у пациентов, с самого начала принимавших разагилин в дозе 1 мг/сут и пациентов первоначально в течение 9 мес принимавших плацебо, а затем переключившихся на активный препарат. Это можно рассматривать как доказательство способности препарата замедлять прогрессирование симптомов. В этом же исследовании отмечено благоприятное влияние разагилина на общую выраженность немоторных симптомов, включая СХУ.

В исследовании ANDANTE добавление разагили-на к АДР, субоптимально контролирующему основные симптомы БП, повышало эффективность терапии при низком риске побочных эффектов. Комбинация разагилина с препаратами леводопы позволяет увеличивать длительность действия дофамина, в том числе образованного из леводопы, повышая таким образом эффективность терапии, а также позволяя снизить дозу леводопы, необходимую для поддержания мобильности пациентов. С другой стороны, отмечено, что на фоне длительного приема разагили-на, в том числе в комбинации с леводопой, снижается вероятность развития застываний - одного из наиболее инвалидизирующих проявлений поздних стадий БП. В контролируемых исследованиях показано, что в дозе 1-2 мг/сут, разагилин, эффективен в качестве монотерапии у больных с ранней стадией БП, а в дозе 1 мг/сут уменьшает выраженность моторных флуктуа-ций у пациентов, длительно пронимающих препараты леводопы. По степени уменьшения длительности периода «выключения» у больных с моторными флуктуа-циями разагилин сопоставим с энтакапоном. Для раз-агилина типичен низкий психотогенный потенциал, что позволяет использовать его в комбинации с леводопой у пациентов с БП и деменцией.
Препараты амантадина оказывают умеренное положительное действие на все проявления болезни и относительно хорошо переносятся. Механизм действия амантадина может быть связан как с блокадой глутаматных NMDA-рецепторов, так и с блокадой обратного захвата дофамина и норадреналина. На поздней стадии добавление амантадина к леводопе может усиливать ее действие, одновременно подавляя вызываемые ею дискинезии. При применении аман-тадина возможны центральные побочные эффекты в виде спутанности сознания, беспокойства, галлюцинаций, сухости во рту. У части больных развиваются отеки лодыжек и *livedo reticularis,*которые в тяжелых случаях требуют отмены препарата.

Антихолинергические средства (холинолитики) существенно менее эффективны, чем леводопа, и их применение оправдано главным образом при наличии тремора покоя. Иногда они применяются также при болезненной дистонии, не корригируемой дофами-нергическими средствами.

21.1.8.3. ЛЕЧЕНИЕ НА РАННИХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

При решении вопроса о сроках начала лекарственной терапии следует проанализировать целый ряд обстоятельств:

• тяжесть заболевания (выраженность основных симптомов);

• длительность заболевания и темп его прогрес-сирования;

• возраст больного;

• сопутствующие заболевания;

• личные факторы (характер профессиональной деятельности; семейное положение и микросоциальное окружение больного в семье; особенности его отношения к симптомам, лечению; особенности личности, психическое состояние и др.).

Совокупность перечисленных выше факторов (их можно сгруппировать в объективные и субъективные) позволяет по возможности точно ответить на главный вопрос, важный для определения сроков начала лечения: «Какова степень функциональных нарушений у данного больного?», или, иначе говоря, *«Влияет ли она на его социальную адаптацию (профессиональную и повседневную активность)»*. Эти субъективные и объективные факторы в своей совокупности и дают врачу основание для того, чтобы предложить больному лечебную помощь и приступить к лечению, предварительно обсудив его с пациентом.
К препаратам, традиционно применяемым в начальных стадиях БП (I-II стадии по шкале Хен и Яра), относятся селективные ингибиторы МАО типа В, такие как разагилин, агонисты дофаминовых рецепторов, амантадины, антихолинергические средства (холинолитики). Указанные препараты применяют как в виде монотерапии, так и в виде различных комбинаций.

Все перечисленные лекарственные средства уступают по эффективности препаратам леводопы, тем не менее они вполне подходят для лечения на ранних этапах БП. При сравнении указанных препаратов друг с другом их терапевтическая активность кардинально не различается, хотя АДР в терапевтических дозах более эффективны, чем амантадин и ингибиторы МАО. Тем не менее эти препараты способны отсрочить назначение леводопы, а в поздних стадиях - уменьшить ее дозу. При легкой/умеренной выраженности двигательных нарушений первоначально назначают ингибитор МАО типа В, при более выраженном двигательном дефекте - АДР.

21.1.8.4. ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДУЮЩИХ ЭТАПОВ БОЛЕЗНИ

При нарастании тяжести симптоматики рекомендуют увеличить дозу назначенного препарата, что обычно улучшает самочувствие больного, но при этом возрастает риск побочных эффектов. При дальнейшем прогрессировании с присоединением постуральных расстройств (появлением признаков III стадии) необходимо рассмотреть вопрос о назначении препаратов леводопы, которые относят к «золотому стандарту» лечения БП.

Четких критериев, указывающих на оптимальное время начала лечения леводопой, не существует. Принято считать, что следует избегать раннего ее назначения. По возможности не следует начинать лечение леводопой лиц моложе 60-70 лет. Напротив, у пожилых пациентов препаратом выбора даже в начальных стадиях заболевания считают препараты леводо-пы: леводопа + бенсеразид (стандартный, постепенного высвобождения, быстрорастворимый), леводопа + карбидопа, которые при необходимости комбинируют с агонистами дофаминовых рецепторов, ингибиторами МАО, ингибиторами КОМТ и др. Тем не менее полезно помнить, что чрезмерное откладывание назначение леводопы также является ошибочным.
При подборе дозы леводопы ориентируются на эффект («откликаемость» пациента), улучшение показателей адаптированности в быту и в профессиональной деятельности, переносимость. В целом главный и достаточный повод для любого увеличения дозы леводопы - ухудшение адаптированности больного на работе и в быту. Препараты пролонгированного действия, содержащие леводопу, в ранних стадиях заболевания не имеют преимуществ перед стандартными формами.

Таким образом, по мере прогрессирования заболевания спектр используемых антипаркинсонических средств, как правило, расширяется, причем в большинстве случаев используют комбинацию нескольких препаратов, тем более что они способны потенцировать эффект друг друга. На ранних и особенно на последующих этапах заболевания важно учитывать доминирующий в клинической картине симптом (гипокинезия, ригидность или тремор), причиняющий максимальные неудобства пациенту.

Холинолитики (антихолинергические препараты) в настоящее время при БП применяют редко из-за большого количества побочных эффектов (тахикардия, нарушение аккомодации, задержка мочеиспускания, запор, сухость во рту, галлюцинации, повышение внутриглазного давления и др.) и ограниченной эффективности. Не рекомендуется назначать их лицам старше 60 лет. Фактически холинолитики допустимо использовать только у пациентов молодого возраста, если с помощью оптимальной дофаминергической терапии не удается контролировать тремор покоя, мышечную дистонию, слюнотечение.

21.1.8.5. ЛЕЧЕНИЕ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Независимо от характера течения заболевания в процессе его прогрессирования и лечения обязательно наступает этап постепенной трансформации клинической картины. Он характеризуется не только нарастанием уже присутствующих и хорошо известных больному нарушений, но и появлением новых симптомов, многие из которых трудно поддаются терапии и в то же время оказывают дезадаптирующее воздействие на пациента. Отрицательная динамика клинических проявлений выражается еще и в том, что с течением времени изменяется привычный эффект леводопы, а среди нарастающих клинических проявлений все более заметными становятся так называемые недофаминергические симптомы.
Изменение реакции на леводопу проявляется двояким образом. С одной стороны, постепенно сокращается время действия каждой отдельной дозы леводопы, что и лежит в основе известного феномена флуктуации моторных и немоторных симптомов. С другой стороны, появляются и нарастают лекарственные дискинезии, в основе которых лежит формирование гиперчувствительности дофаминовых рецепторов.

Моторные флуктуации

Если в начале лечения больной при 2-3-кратном приеме сравнительно небольшой дозы леводопы ощущает равномерное улучшение состояния в течение дня, то с течением времени он начинает замечать, что каждая отдельная доза препарата имеет ограниченный срок действия, который постепенно укорачивается (феномен «истощения конца дозы»). В связи с этим больному «не хватает» длительности действия препарата: перед каждым следующим приемом он ощущает ухудшение самочувствия, во время которого возвращаются симптомы паркинсонизма (период «выключения»), а затем они вновь ослабляются с началом действия следующей принятой дозы леводопы (период «включения»). Со временем эффект леводопы становится все более флуктуирующим и фрагментарным, а переход между «включением» и «выключением» - все более резким и драматичным, что обозначается как феномен «включения-выключения» («on-off»). Чтобы устранить эти колебания самочувствия и поддержать эффект терапии на желаемом уровне, больной рано или поздно начинает сокращать интервалы между приемами препарата. Такая тактика в конце концов вынуждает его повышать суточную дозу препарата, что в свою очередь запускает порочный круг, порождающий новые проблемы, многие из которых становятся трудно преодолимыми или даже «тупиковыми».
Возможности преодолеть эту ситуацию ограничены. Если суточная доза леводопы не очень большая и отсутствуют побочные эффекты, реальная помощь заключается в назначении дополнительной дозы леводопы, что позволяет сократить интервалы между приемами препарата и предотвратить возникновение феномена «истощения конца дозы». Альтернативные подходы - добавление в схему лечения ингибитора МАО типа В, АДР, ингибитора КОМТ или перевод пациента на терапию трехкомпонентным

препаратом леводопа + энтакапон + [карбидопа]. Другие подходы (назначение пролонгированных форм леводопы) менее эффективны. Алгоритм лечения флуктуаций представлен на рис. 21.1.

Причины развития флуктуаций окончательно не выяснены. Показано, что у больных паркинсонизмом, не получающих леводопы, количество дофаминовых рецепторов больше, чем у здоровых (феномен денервационной гиперчувствительности). Постоянное введение леводопы приводит к нежелательному уменьшению количества рецепторов или снижению их чувствительности (феномен десен-ситизации дофаминовых рецепторов). Кроме того, имеет значение замедление моторики ЖКТ, усугубляющее конкурентные взаимоотношения между леводопой и другими аминокислотами (лейцин, изо-лейцин, валин) за транспорт в кишечнике и перенос через ГЭБ. Таким образом, снижение клинических эффектов леводопы объясняется не только изменениями реактивности рецепторов, но и изменениями в кинетике доставляемого к рецепторам дофамина. Из-за нарушения всасывания леводопы в кишечнике эффект каждой дозы леводопы перестает быть предсказуемым. В результате принятые дозы леводопы не всегда обеспечивают «включение» (особенно во второй половине дня) либо их эффект наступает отсро-ченно и бывает неожиданно коротким. Оба феномена могут быть устранены введением леводопы в растворенном виде. Реакцию организма на леводопу можно в какой-то мере контролировать, меняя время приема препарата по отношению к пище. Леводопа адсорбируется только из тонкой кишки, и ее всасывание зависит от скорости прохождения через желудок. Прием леводопы после приема пищи вызывает отсроченную и более слабую реакцию (по сравнению с приемом препарата за 1 ч до еды или не ранее чем через 2 ч после еды).

Немоторные флуктуации

Изменение эффекта леводопы по мере прогресси-рования заболевания, кроме двигательных колебаний, может вызывать колебания психических (галлюцинации, тревога, паника, страх, депрессия, маниакальное состояние, гиперсексуальность и др.), сенсорных (боли, парестезии), вегетативных (сердечно-сосудистые, дыхательные, терморегуляционные, зрачковые, мочепузырные, желудочно-кишечные и др.) симптомов, что обозначается как ***немоторные флуктуации.***

Выраженность этих расстройств чаще нарастает, когда ослабевает действие отдельной дозы леводопы (немоторные синдромы периода «выключения»), и уменьшается или исчезает после введения очередной дозы. Но некоторые немоторные симптомы, наоборот, возникают на пике дозы или в фазах перехода от «включения» к «выключению» или наоборот.

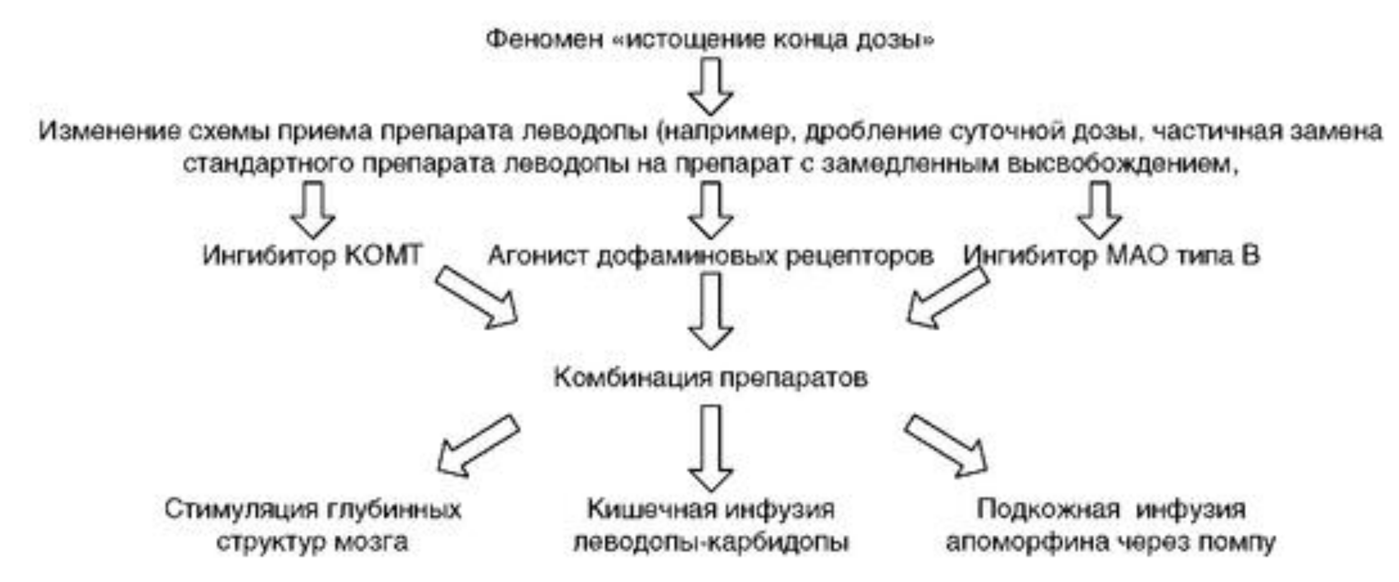


Рис. 21.1. Алгоритм коррекции флуктуации

Лечение резистентных моторных флуктуации

При неэффективности указанных выше мер в настоящее время в специализированных центрах прибегают к одному из трех дорогостоящих методов лечения:

• электростимуляция глубинных структур мозга через имплантированные электроды;

• интрадуоденальное (через гастроеюностому) введение геля леводопа + карбидопа;

• подкожная инфузия апоформина через помпу.

Каждый из трех методов позволяет удлинить период «включения» и, соответственно, снизить период «выключения», сделав реакцию на противопаркинсо-ническую терапию более предсказуемой за счет более постоянной стимуляции дофаминовых рецепторов полосатого тела. Подкожная инфузия апоморфина*[9], проводится в дневное время, перед сном помпу извлекают. Длительность периода «выключения» при этом уменьшается в среднем на 2,4 ч в сут, а доза леводопы в среднем снижается на 80%. Специфичным осложнением является формирование подкожных узелков, иногда требующих прекратить терапию. Скрупулезное соблюдение гигиены, техники инъекции, смена мест введения игл снижают риск развития узелков. При их появлении могут быть полезны массаж и УЗ-методы лечения.

На фоне внутрикишечного введения геля лево-допа + карбидопа длительность периода «выключения» удается снизить на 4 ч в сут. В длительных исследованиях показана стойкость эффекта интести-нального введения, сохранявшаяся на протяжении нескольких лет и сопровождавшаяся существенным улучшением качества жизни пациентов. Наиболее серьезные побочные явления связаны со смещением, перекрутом, закупоркой, эрозией трубки. Переход на интестинальное введение леводопы обычно сопровождается существенным увеличением ее дозы, однако, благодаря постоянной стимуляции дофаминовых

рецепторов, это обычно не сопровождается усилением или появлением дискинезий. В то же время возможно развитие ПНП, связанной с гипергомоцистеинемией. Таким образом, каждый из указанных методов имеет свои достоинства и недостатки, которые в каждом отдельном случае врач должен взвешивать.

Особо следует выделить состояние, названное ***острой акинезией,*** или тяжелой формой острой декомпенсации БП. Клинически оно похоже на нейролептический злокачественный синдром и обычно развивается при внезапной отмене препаратов лево-допы. Лечение острой акинезии включает инфузии амантадина, апоморфина*[9], купирование коморбид-ных расстройств и осложнений.

Лекарственные дискинезии

Лекарственные дискинезии представляют другую типичную и довольно сложную терапевтическую проблему. Непроизвольные движения при длительной терапии леводопой возникают у 30-80% больных. Они могут быть представлены хореическими, дистоническими, баллистическими, миоклонически-ми и смешанными гиперкинезами, а также стерео-типиями. Иногда дискинезии причиняют лишь косметическое неудобство больному, но нередко они становятся настолько выраженными, что дезадаптируют больного в большей степени, чем проявления паркинсонизма. Флуктуации двигательного дефицита и дискинезии часто не просто сосуществуют у одного и того же больного, но и определенным образом совпадают во времени: лекарственные дискинезии могут совпадать с началом действия препарата либо проявляться на высоте его действия или даже в конце лечебного эффекта, когда концентрация препарата в крови начинает снижаться. Соответственно выделяют три основных варианта: «дискинезии пика дозы», «двухфазные дискинезии» и «дискинезии периода выключения».

- Дискинезии пика дозы (дискинезии периода «включения») - хореиформный гиперкинез, чаще всего в верхней половине тела, появляющийся, когда влияние дозы леводопы на симптомы паркинсонизма становится максимальным. Дискинезия пика дозы - самый типичный вариант лекарственных дискинезий при паркинсонизме. Она уменьшается в состоянии покоя и нарастает в ситуации стресса или при произвольных движениях.

- Двухфазная дискинезия проявляется хореическими, дистоническими или баллистическими движениями, а также смешанными гиперкинезами, как правило, в нижней половине тела, возникающими в начале и в конце клинического эффекта леводопы. Они выражены минимально или отсутствуют, когда состояние моторных функций у пациента наилучшее. Дискинезия этого типа может быть крайне мучительной. К тому же она иногда сопровождается акатизией и вегетативными расстройствами, вплоть до сердечной аритмии.

• Дистония периода «выключения» проявляется статичными дистоническими позами, формирующимися, как правило, в ногах, реже в мышцах туловища и рук. Она возникает при уменьшении эффекта дозы леводопы или при полном прекращении ее действия (что часто наблюдают ночью - дистония раннего утра).

Последний феномен наблюдают при утреннем пробуждении, когда больной либо еще в постели, либо проснулся, но не успел принять первую дозу препарата. Дистония раннего утра проявляется только в ногах, легко провоцируется ходьбой и, как правило, сопровождается болью. Дистония периода выключения обычно более выражена на той стороне тела, где симптомы паркинсонизма преобладают, и иногда может сопровождаться миоклоническими подергиваниями, хореическими движениями или тремором.

Редкий побочный эффект длительного лечения леводопой - миоклонус. Иногда этот феномен заключается в усилении физиологических миоклоний сна. При этом пациент может просыпаться от сильного вздрагивания. Эти вздрагивания в ногах нередко приближаются по своей клинической феноменологии к СБН в его классическом варианте, который также описан в качестве побочного эффекта леводопы. Акатизия у больных БП может предшествовать терапии леводопой, но чаще появляется в процессе такого лечения и иногда усиливается в ответ на каждую отдельную дозу препарата. Стереотипии (например, кивательные движения головой) - редкое осложнение терапии леводопой; двигательным рисунком они мало отличаются от стереотипий при психических заболеваниях или стереотипий, вызванных нейролептиками.
Механизм развития дискинезий связывают с пульсирующей стимуляцией дофаминовых рецепторов, возникающей в условиях критического снижения численности нигростриарных нейронов. При этом в клинической картине парадоксальным образом сочетаются симптомы дефицита дофамина (гипокинезия) и его относительной избыточности (гиперкинезы), связанные с развитием гиперчувствительности рецепторов. Фактически складывается тупиковая ситуация, поскольку для лечения гипокинезии и гиперкинезов необходимы средства противоположного (то есть взаимоисключающего) действия.

Самый эффективный подход к коррекции дискинезий пика дозы - уменьшение разовой дозы леводопы. Чтобы избежать при этом нарастания гипокинезии, необходимо сохранить суточную дозу на прежнем уровне. Таким образом, дробный прием малых доз леводопы является одним из простых способов предотвращения флуктуаций и дискинезий этого типа. Однако в этой ситуации снижение дозы леводопы приводит только к временному устранению гиперкинеза. Спустя какое-то время гиперкинез появляется вновь, несмотря на уменьшение дозы. При необходимости же повышения дозы локальная (чаще всего оральная) дискинезия может превратиться в

генерализованный хореический гиперкинез, который начинает частично замещать типичные проявления паркинсонизма.

Для купирования дискинезий на пике дозы также применяют амантадин и ГАМК-ергические препараты (клоназепам). В случаях выраженных и труднокура-бельных дискинезий возможно применение атипичных нейролептиков (клозапин). В тяжелых случаях прибегают к стимуляции глубинных структур мозга (особенно бледного шара).

При дистонии периода «выключения» применяют АДР, селективные ингибиторы МАО типа В (разаги-лин) и, наконец, препараты леводопы пролонгированного действия, в том числе содержащие ингибитор КОМТ. При дистонии раннего утра назначают дополнительную (вечернюю или ночную) дозу леводопы или перераспределяют ее прежнюю суточную дозу таким образом, чтобы последний прием препарата был максимально приближен к ночному времени. В качестве вспомогательных препаратов можно использовать холинолитики, бензодиазепины, а также упомянутые выше атипичные нейролептики.
Двухфазные дискинезии устранить полностью удается редко. В тяжелых случаях нередко используют хирургическое лечение.

Единственная реальная на сегодняшний день возможность снизить риск дискинезий - отдалить момент назначения леводопы, а при необходимости ее приема - максимально ограничить ее дозу, компенсировав по возможности состояние больного назначением ингибиторов МАО типа В, АДР или амантадином.

Поскольку ключевым фактором развития дис-кинезий при лечении леводопой считают пульсирующую стимуляцию дофаминовых рецепторов, для их предотвращения необходимы дофаминер-гические препараты с более длительным периодом полужизни, обеспечивающие не пульсирующую, а постоянную непрерывную (то есть максимально приближенную к физиологической) стимуляцию постсинаптических дофаминовых рецепторов. Однако попытки использовать для предупреждения дискинезий препараты леводопы с замедленным высвобождением, а также препаратов леводопы, содержащих ингибитор КОМТ энтакапон, оказались безуспешными. Наилучшие результаты при использовании препарата отмечены у пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания и феноменом «истощения конца дозы». В поздних стадиях заболевания леводопа-кабидопа-энтакапон, как и все другие препараты леводопы, становится менее эффективным. Трехкомпонентный препарат леводопы следует назначать, как только становится клинически очевидной меньшая продолжительность действия отдельной дозы леводопы.

Самой типичной и трудной проблемой лечения поздних стадий БП является поиск компромисса между необходимостью преодоления гипокинезии и профилактикой или устранением дискинезий. Действительно, в поздних стадиях заболевания, независимо

от используемых препаратов, неизбежно возникает дилемма: требующееся увеличение дозы леводопы приводит к нарастанию дискинезии, а ее снижение - к увеличению гипокинезии. В этой трудной ситуации не остается ничего иного, кроме как достичь оптимального для каждого отдельного больного баланса между дискинезиями и периодом «выключения». Следует помнить, что в большинстве случаев более выраженное дезадаптирующее действие на больного оказывает обездвиженность, а не дис-кинезии.

21.1.8.6. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Как уже упоминалось ранее, помимо основных двигательных проявлений паркинсонизма, у некоторых пациентов на первый план в клинической картине могут выходить другие симптомы, требующие дополнительной симптоматической терапии: депрессия, симптом вегетативной недостаточности, дизартрия, расстройства поведения, связанные с быстрым сном, сиалорея, тремор действия, дневная сонливость, инсомния, болевой синдром, посту-ральные нарушения и падения, КН. Эти нарушения могут быть связаны с продолжающимся прогрес-сированием заболевания и вовлечением все новых и новых нейронных систем головного и спинного мозга. Патогенез БП связан не только с дефицитом дофамина в мозге. Показано, что в реализации отдельных симптомов БП могут также участвовать серотонинергические, норадренергические, ГАМК-ергические, холинергические и пептидергические системы, возможности коррекции которых пока весьма ограничены.

При депрессии чаще всего назначают трицикличе-ские антидепрессанты (с учетом противопоказаний), СИОЗС или серотонина и норадреналина. В умеренных случаях применяют АДР (прежде всего прами-пексол) или ТМС. В тяжелых фармакорезистент-ных случаях используют также электросудорожную терапию, которая обладает и антипаркинсоническим действием.

При развитии деменции необходимо отменить антихолинергические средства. Современные анти-дементные препараты (в том числе антихолинэ-стеразные препараты донепезил и ривастигмин, а также мемантин) в среднем оказывают умеренное действие, но у части пациентов возможно драматическое улучшение. Ингибиторы холинэстеразы особенно показаны пациентам со склонностью к психотическим реакциям - в отсутствие фармакотерапии у них наблюдается быстрое когнитивное снижение.
Препаратами выбора для купирования психоза у больных паркинсонизмом являются клозапин и кветиапин. Клозапин в настоящее время считается «золотым стандартом» лечения психозов при БП - это единственный препарат, эффективность которого подтверждена в двойных слепых плацебо-контроли-руемых исследованиях. Его антипсихотическая активность может быть связана с блокадой как D4-, так и 5-HT2A рецепторов. У больных паркинсонизмом эффективны малые дозы клозапина (6,25-75

мг/сут), которые не оказывают также свойственное препарату холинолитическое действие. Вся суточная доза кло-запина чаще всего назначается однократно на ночь. Эффективная доза кветиапина колеблется от 25 до 200 мг/сут. Блокируя α1-адренорецепторы, препарат может вызывать падение АД и усугубление орто-статической гипотензии. Центральные **ингибиторы холинэстеразы** способствуют коррекции психотических нарушений за счет усиления активности холи-нергической системы.

Уменьшения дизартрии иногда достигают, назначая малые дозы клоназепама и используя логопедические приемы. Иногда полезна коррекция антипаркин-сонической терапии.

Избыточное слюнотечение можно устранить холи-нолитиками, введением ботулотоксина в зону проекции околоушных слюнных желез, перевязкой слюнного протока, пересечением *chorda tympani*.

При треморе действия применяют β-адрено-блокаторы (наиболее эффективен пропранолол), кло-назепам или клозапин.

При запорах рекомендуют макрогол, который не метаболизируется и практически не имеет побочных эффектов. При усилении запора возможна комбинация нескольких средств (например, препараты сенны, парафин жидкий, макрогол, размягчающие свечи, обильное питье, увеличение объема принимаемой пищи, клизмы и т.д.).

Болевой синдром нередко уменьшается под влиянием трициклических антидепрессантов, НПВС и иногда миорелаксантов. Если боль предположительно связана с БП (ее возникновение совпадает по времени с появлением или нарастанием симптомов паркинсонизма, а ее локализация конгруэнтна симптомам паркинсонизма), необходима коррекция противопар-кинсонической терапии.
При наличии так называемой первичной центральной (неврогенной) боли, сохраняющейся после оптимальной коррекции противопаркинсонической терапии, возможно пробное применение антидепрессантов (амитриптилин, венлафаксин и др.), прега-балина или габапентина, в тяжелых случаях в сочетании с трамадолом. Учитывая сложный генез боли у многих больных, целесообразна мультимодальная терапия, воздействующая на все возможные механизмы боли, включающая различные варианты кинези-отерапии.

При СБН, в зависимости от его генеза, применяют препараты леводопы, АДР, габапентина или клоназепам.

Для устранения нарушений сна необходимо оптимизировать антипаркинсоническую терапию, обучить пациента правилам гигиены сна, при необходимости использовать снотворные препараты. Расстройство поведения во сне с быстрыми движениями глаз можно корригировать с помощью мелатонина или клоназе-пама. Предварительно

целесообразна верификация синдрома с помощью полисомнографии и видеомониторинга.

21.1.8.7. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

В настоящее время разработаны и апробированы разнообразные нелекарственные подходы к лечению и реабилитации больных в ранних стадиях и на этапе прогрессирующего паркинсонизма. Некоторые из этих рекомендаций применимы и в поздних стадиях БП. Используют такие методы, как модификация диеты, фототерапия, депривация сна, электросудо-

рожная терапия, ТМС, разнообразные программы физической активности, хирургическое лечение, в том числе глубокая стимуляция мозга, психотерапия, методы «модификации окружающей среды в целях безопасности и комфорта» и др.

Важное значение имеет адекватная *физическая активность*. В ранних стадиях заболевания применяют физические нагрузки, уровень которых может быть весьма высоким:

• танцы (все формы);

• игры с мячом;

• передвижение по пересеченной местности (в том числе на лыжах);

• хорошо структурированная «мягкая» аэробика;

• занятия на тренажерах (например, имитация гребли);

• плавание.

На более поздних этапах физическая нагрузка должна быть строго дозированной и менее интенсивной: обычная ходьба, ходьба на месте, упражнения для стоп и подъем по ступенькам, дыхательные упражнения (для поздних стадий болезни типична гиповентиляция со всеми вытекающими из нее негативными последствиями).

Функциональный тренинг, включающий манипуляции с окружающими предметами, ритмическая физическая нагрузка и другие уменьшают не только гипокинезию, ригидность и походку, но и улучшают когнитивные функции и настроение.

21.1.8.8. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Вопрос о хирургическом лечении БП обычно становится актуальным на развернутой или поздней стадиях болезни, когда фармакотерапия теряет свою эффективность. Тем не менее при тяжелом дрожании и низкой эффективности лекарственной терапии возможно проведение нейрохирургического лечения в ранних стадиях (то есть в более молодом возрасте, до появления соматических противопоказаний к операции). Если в прошлом прибегали к стереотаксической деструкции вентролатерального ядра таламуса или бледного шара, то в последние годы, как правило, используют метод

хронической стимуляции глубинных структур мозга - через погруженные в подкорковые узлы электроды («глубокая стимуляция мозга» - табл. 21.5). Важное преимущество нейростимуляции перед деструктивными операциями - большая безопасность, возможность проведения двустороннего вмешательства без риска развития бульбарных расстройств.

Риск осложнений, непосредственно связанных со стимуляцией мозга, невысокий - 2-3%. В процессе оперативного вмешательства возможно развитие побочных эффектов, как дизартрия, застывания во время ходьбы, апраксия открывания/закрывания глаз, снижение когнитивных функций, апатия, нарушение импульсного контроля, депрессия или мания, тревога, суицидальные попытки, увеличение веса.

Таблица 21.5. Показания и противопоказания к стимуляции глубинных структур мозга

Вид оперативного вмешательства	Показания	Противопоказания
Стимуляция субталамического ядра	Резистентный к фармакотерапии тремор. Медикаментозно-резистентные дискинезии. Выраженные моторные флуктуации с длительным периодом «выключения». Нарушения импульсного контроля/синдром дофаминовой дезрегуляции	Когнитивные расстройства. Психотические эпизоды/галлюцинации. Цереброваскулярное заболевание. Отсутствие приверженности к лечению. Атипичный паркинсонизм. Тяжелая депрессия
Стимуляция таламуса	Выраженный дрожательный гиперкинез	
Стимуляция бледного шара	Медикаментозно-резистентные дискинезии	

21.1.8.9. ЛЕЧЕНИЕ В ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

В терминальной стадии заболевания доминирует комплекс по преимуществу недофаминергиче-ских симптомов (дисфагия, приводящая к нарушению питания и снижению массы тела; нарушения речи; тяжелые запоры; нейрогенный мочевой пузырь; осложнения, связанные с иммобилизацией, - пневмония, уросепсис, тромбоз вен, гиповентиляция, психические нарушения: деменция, депрессия, спутанность; повреждения при падениях, боли и парестезии в спине и конечностях). Развиваются кахексия, утрата способности самостоятельно стоять и ходить, становится необходим постоянный посторонний уход.

В этой ситуации необходим комплекс мероприятий, направленных на то, чтобы дома создать максимально удобные условия для повседневной бытовой деятельности больного, а также обеспечить психологическую и социальную поддержку.

Паллиативную помощь в терминальной стадии определяют как «систему мероприятий, направленных на улучшение качества жизни больных и их близких, столкнувшихся с угрожающим жизни заболеванием, путем предупреждения и облегчения боли и других физических, психосоциальных и духовных проблем». В целом система мероприятий аналогична таковой при других тяжелых заболеваниях в их конечной стадии (БАС, БА, онкологические заболевания и др.) и предусматривает мультидисциплинарную

помощь (врачи многих специальностей, логопеды, психологи, социальные работники и др.); в этом процессе принимают участие также представители общественных и религиозных организаций, сотрудники хосписов. Как показывает зарубежный опыт, именно такой комплекс согласованных мероприятий способен обеспечить пациенту и его родственникам адекватное разрешение возникающих вопросов.

Необходимо помнить, что БП в поздних стадиях становится тяжелым бременем не только (и не столько) для самого пациента, но и для его ближайших родственников, у которых нередко появляются те или иные симптомы дезадаптации, требующие терапевтической, а иногда и специализированной помощи.

21.2. БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Н.Н. Яхно, А.Н. Боголепова, В.В. Захаров

БА - хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание головного мозга, проявляющееся нарушениями памяти, других когнитивных функций, эмоционально-аффективными и поведенческими расстройствами, приводящее к деменции.

Код МКБ-lO: G30. Болезнь Альцгеймера.

21.2.1. Эпидемиология

БА - самое распространенное нейродегенератив-ное заболевание, самая частая причина деменции. Это заболевание вызывает не менее 50-70% деменций.

По имеющимся данным, в настоящее время в мире живет около 36 млн человек с БА. Это число, как предполагается, может почти удвоиться к 2030 г. до, примерно, 66 миллионов больных и составить около 115 млн в 2050 г. Такой рост распространенности БА связывается с быстрым увеличением доли пожилых и старых людей в популяции. По данным исследований Научный центр психического здоровья, в нашей стране проживает около 1,5-1,8 млн больных с БА. По данным аналитической справки компаний РБК и Максвелл (2010), в связи со старением населения РФ распространенность БА будет неуклонно расти, приближаясь к 1% от всего населения страны к 2020 г.

21.2.2. Факторы риска

- Пожилой и старческий возраст.
- Генетический фактор.
- Неконтролируемая АГ в среднем и пожилом возрасте.
- Диетические факторы.
- Гиперлипидемия.
- СД.
- ЧМТ в анамнезе.
- Гиподинамия.
- Низкий уровень образования и низкая интеллектуальная активность в течение жизни.
- Эпизоды депрессии в молодом и среднем возрасте.
- Курение.

Важно, что актуальность большинства из этих факторов особенно значима в среднем возрасте.

21.2.3. Классификация

Согласно МКБ-10 выделяют БА с ранним началом - до 65 лет (точнее говорить о ранней клинической манифестации заболевания) - пресенильную форму БА и БА с поздним началом - после 65 лет - сенильную форму БА. Отдельно выделяются атипичные формы, при которых в клинической картине заболевания доминируют не наиболее характерные для БА нарушения памяти, а другие когнитивные аффективные и поведенческие расстройства. В настоящее время, исходя из общности морфологии, пре-сильную и сенильную формы рассматривают как одно заболевание. Тем не менее нельзя отрицать существенных клинических различий между формами БА с ранней и поздней клинической манифестацией демен-ции. Первая характеризуется более быстрым прогрес-сированием и ранним развитием афазии, апраксии и агнозии, в большинстве случаев можно проследить семейный анамнез заболевания. Вторая прогрессирует медленнее, нарушения памяти длительное время остаются главным симптомом (табл. 21.6).

Таблица 21.6. Различия между формами болезни Альцгеймера с ранним (I) и поздним (II) началом

	I	II
Семейный анамнез	Часто	Редко
Клиническая картина	Нарушения памяти, значительно выраженные афазия, апраксия, агнозия	Доминируют нарушения памяти и пространственных функций
Прогресси-рование	Быстрое	Медленное, возможны периоды стабилизации (плато)

Международными группами экспертов были предложены новые критерии БА, согласно которым диагноз этого заболевания («симптомная БА») может ставиться как при наличии деменции, так и на доде-ментной стадии заболевания (умеренное когнитивное расстройство, обусловленное БА) [2-4]. Наличие биомаркеров заболевания - показатели концентрации амилоида β-42, гиперфосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ рассматриваются как показатели, поддерживающие клинический диагноз.

21.2.4. Этиология

Согласно современным представлениям, БА - гетерогенное, генетически детерминированное заболевание. На сегодняшний день установлены четыре патологических гена, носительство которых связано с высоким риском БА: ген, кодирующий предшественник амилоидного белка (хромосома 21), пресени-лин-1 (хромосома 14), пресенилин 2 (хромосома 1), аполипоротеин Е-4 (хромосома 19). Первые три гена обусловливают развитие БА с ранним началом.

Наиболее высок риск БА у носителей гена, кодирующего предшественник амилоидного белка, пресенилина-1 и пресенилина-2. Носительство указанных генов означает очень высокую вероятность развития заболевания в возрасте до 65 лет.

Однако большинство случаев БА связаны с носительством гена аполипопротеина Е-4. Оно увеличивает риск развития болезни приблизительно вдвое.

21.2.5. Патоморфология

Макроскопически мозг при БА характеризуется уменьшением массы, атрофией коры больших полушарий, особенно медиальных отделов височных долей (гиппокамп, энторинальная кора), расширением височных рогов боковых желудочков. Первичные сенсорные и моторные зоны коры в основном остаются сохранными, как и подкорковые структуры. Отмечается также депигментация черной субстанции и голубого пятна, однако эти макроскопические изменения не имеют достаточной специфичности для патоморфологического диагноза БА.

Дегенеративный процесс в виде утраты нейронов имеет относительно избирательный характер, затрагивая в первую очередь ассоциативную кору и некоторые подкорковые ядра, в частности холинэр-гические нейроны базального ядерного комплекса и серотонинергические клетки ядра шва варолиева моста. Характерно также снижение плотности синапсов нейронов коры.

Главными гистологическими маркерами БА являются внеклеточные отложения - сенильные бляшки, состоящие из фибрилл амилоида β, и внутриклеточные нейро-фибриллярные сплетения. Последние, впрочем, не специфичны для БА, и их находят при других нейродегенеративных заболеваниях. Однако число и локализация нейрофибриллярных сплетений лучше коррелируют со степенью когнитивного дефекта и зонами гибели нейронов, чем количество бляшек β-амилоида. Нейрофибриллярные сплетения, локализующиеся в телах нейронов и апикальных ден-дритах, содержат патологически фосфорилированный тау-протеин. Кроме сенильных бляшек при БА типично отложение β-амилоида в сосудах мягких мозговых оболочек и в стенках мелких корковых артерий и артериол.
Сходные гистологические признаки могут наблюдаться в мозге старых людей, не имевших симптомов БА, что указывает на возможность наличия у них пре-клинической стадии заболевания. Близкие, но менее выраженные, чем при деменции, изменения находят при умеренном когнитивном расстройстве.

21.2.6. Патогенез

В настоящее время патогенез БА неизвестен. Выделяется ряд патогенетических механизмов и факторов, принимающих участие в развитии морфологических, нейрохимических и клинических проявлений заболеваний. Наиболее популярная гипотеза рассматривает БА как протеинопатию, в которой главная роль отдается патологическому белку - β-амилоиду, особенно его форме, содержащей 42 аминокислоты, называемой Aβ-42. Наиболее токсичными являются олигомерные формы этого белка. Их накопление и агрегация приводят к формированию бляшек,

которые, как считалось ранее, и вызывают гибель синапсов и нейронов. В эксперименте показано, что β-амилоид активирует тканевые медиаторы воспаления, вызывает иммунный ответ микроглии, усиливает выделение возбуждающих нейротрансмиттеров, приводящее к оксидативному стрессу и кальциевой токсичности. Однако известно, что у значительного числа людей наличие амилоидных бляшек в мозгу не вызывает развития явных когнитивных расстройств, а применение антиамилоидных препаратов не приводит к значимому уменьшению выраженности деменции.

Другая гипотеза рассматривает БА как таупатию. Белок тау входит в состав внутренней нейрональной мембраны, образуя цитоскелет и участвуя в обеспечении аксонального транспорта. Предполагается, что при БА нарушается его метаболизм с избыточным фосфолированием. Это приводит к нарушению ней-ронального цитоскелета и аксонального транспорта, гибели нейронов. Показана связь β-амилоида с агрегацией белка тау и их взаимодействие в развитии нейродегенеративного процесса.
Рассматривается также важная роль хронического воспаления, вызываемого, в частности, β-амилоидом и тау-протеином. Избыточность этой реакции приводит к выделению цитотоксических цитокинов, свободных радикалов, приводящих к гибели нейронов. И хотя эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что длительный прием НПВП снижает риск развития БА, их применение для лечения этого заболевания эффекта не имело.

Главным патогенетическим фактором в развитии когнитивных и других нервно-психических нарушений при БА служит синаптическая дисфункция, функциональные и нейрохимические проявления которой в эксперименте могут опережать накопление амилоидных бляшек. Одним из важнейших механизмов разрушения синапсов и гибели нейронов является митохондриальная дисфункция, развивающаяся под воздействием β-амилоида и приводящая к высвобождению свободных радикалов и оксидативному стрессу.

К повреждению синапсов и нейронов приводят также процессы, связанные с нарушением клеточного кальциевого гомеостаза. Предполагается, что это вызывается гиперактивацией синапсов под влиянием β-амилоида веществами, что в свою очередь приводит к накоплению кальция внутри клеток и эксайтоксиче-ской их гибели.

Эти и некоторые другие патогенетические компоненты БА находят свое подтверждение в клинических и экспериментальных исследованиях, хотя каждый из них по отдельности не может полностью объяснить патогенеза заболевания. Они скорее представляют собой отдельные его звенья, возможно, по-разному представленные у отдельных больных и в различных экспериментальных моделях БА.

21.2.7. Клиническая картина

По данным клинико-морфологических сопоставлений, дегенеративный процесс при БА (рис. 21.2) начинается не менее чем за 20 лет до появления первых клинических симптомов (латентная, или доклиническая, стадия). Затем исподволь формируются и постепенно усиливаются **нарушения памяти.** Этот этап характеризуется адекватной критикой к своему состоянию и относительной сохранностью других когнитивных функций. В соответствии с современной классификацией КН подобные расстройства обозначают как **амнестический тип умеренных КН.**

На этапе деменции доминирующими в клинической картине остаются нарушения памяти на текущие события. Нарушения памяти - почти обязательный симптом. Сначала больной забывает события ближайшего прошлого, затем амнезия распространяется на более отдаленные события. Данный тип нарушений памяти - весьма специфический признак БА. Он связан с поражением структур гиппокампового комплекса, отвечающего за запоминание новой информации. На более тяжелых стадиях заболевания больные могут припомнить лишь самые важные события жизни. Иногда «пустоты» в памяти заменяются вымышленными событиями («ложные воспоминания», или конфабуляции).

Одновременно с нарушениями памяти отмечают расстройства других когнитивных функций. Наиболее выражены пространственные расстройства (нарушения пространственного гнозиса и праксиса) и нарушения речи (по типу амнестической афазии).

Возникновение **пространственных нарушений** отражает вовлечение в дегенеративный процесс задне-теменных долей головного мозга. Пространственные нарушения приводят к трудностям ориентировки на местности, невозможности самостоятельно путешествовать по городу, водить автомобиль. Очевидно, что сначала затруднения возникают лишь на менее знакомых пациенту маршрутах, но со временем пространственные расстройства усиливаются. Помимо нарушений ориентировки, пространственные расстройства проявляются трудностями при анализе пространственного взаиморасположения объектов. Из-за этого больной не может узнать время по часам со стрелками, читать географическую карту и др., то есть формируется **пространственная агнозия.**

Для оценки пространственных функций пациента просят перерисовать сложные геометрические фигуры или нарисовать циферблат часов со стрелками, показывающими определенное время. Трудности в указанных пробах указывают на наличие **пространственной (конструктивной) апраксии.** Она часто сочетается с пространственной агнозией, так как в их основе лежит общий механизм (утрата представлений о трехмерном пространстве) и общий субстрат (патология теменных долей головного мозга).

Третьим типичным видом когнитивных расстройств при БА бывают **нарушения речи.** Они начинаются с того, что в речи больного уменьшается количество существительных. В разговоре пациенты иногда не могут подобрать нужное слово, заменяют существительные местоимениями. Для выявления речевых трудностей можно попросить больного назвать за одну минуту как можно больше животных. В норме их должно быть не меньше 12-15. Другой тест: показывают предметы и просят больного их назвать. При этом пациент видит предмет, узнает его, знает его предназначение, но не может вспомнить, как он называется (недостаточность номинативной функции речи). Очевидно, что трудности более заметны при назывании не самых распространенных в повседневной жизни предметов. Формируется **синдром амнестической афазии.** Она характеризуется не только нарушением называния, но и частичным нарушением понимания речи, прежде всего нарушением понимания значения существительных. При этом глаголы и прилагательные пациент воспринимает нормально. Амнестическая афазия отражает поражение коры левой височной доли. Афазия не обязательна для диагностики, но она развивается у значительной части больных. Особенно велика вероятность речевых расстройств при начале заболевания в возрасте до 65 лет. Афазию считают прогностически неблагоприятным признаком: темп прогрессирования деменции у таких больных более высок.

На первых этапах клинических проявлений БА - умеренного когнитивного расстройства и легкой деменции - критика к своему состоянию полностью или частично сохранна. Осознание прогрессирующего когнитивного дефекта часто вызывает обоснованную тревогу и беспокойство. В большинстве случаев больные выглядят растерянными, активно жалуются на ухудшение памяти, могут предъявлять другие жалобы, отражающие повышенный уровень тревоги. В 25-40% случаев развивается **депрессия.**
Прогрессирование когнитивных и поведенческих нарушений закономерно приводит к трудностям в повседневной жизни и постепенной утрате независимости и самостоятельности. Формирующиеся ограничения повседневной деятельности из-за когнитивных расстройств - грань, разделяющая умеренные КН и легкую деменцию альцгеймеровского типа. На начальных этапах деменции нарушаются наиболее сложные виды повседневной деятельности, такие как работа, социальная активность, осуществление финансовых операций, самостоятельный прием лекарств. При этом у себя дома больной сохраняет независимость, может ходить в ближайший магазин и совершать путешествия по хорошо знакомым маршрутам. Позднее возникают трудности дома, появляется частичная зависимость от посторонней помощи.

По мере прогрессирования заболевания при переходе в стадию умеренной деменции критика у больных к своему состоянию снижается, параллельно этому уменьшается выраженность тревожно-депрессивных нарушений. Развиваются **поведенческие**

расстройства, такие как повышенная подозрительность, агрессивность, бесцельная двигательная активность, нарушения ночного сна, изменения пищевого поведения, утрата чувства дистанции, бестактность, бред. Весьма специфичен для этой стадии БА бред ущерба: больные подозревают ближайших родственников в том, что они крадут их вещи, собираются оставить без помощи, «сдать в дом престарелых» и т.д. Характерны неадекватная двигательная активность: пациенты бесцельно ходят из угла в угол, перекладывают вещи с одного места на другое, уходят из дому. В то же время следует иметь в виду, что некоторые поведенческие расстройства, например раздражительность и агрессивность, в части случаев могут быть ответной реакцией больного на неправильное поведение родственников (например, насмешки или чрезмерную заботу).

В **стадии тяжелой деменции** больные постепенно утрачивают остатки когнитивных способностей, становятся абсолютно беспомощными и полностью зависимыми от посторонних. Поведенческие расстройства регрессируют из-за грубого когнитивного дефекта. Больные апатичны и не предпринимают каких-либо попыток активной деятельности. Уменьшается чувство голода и жажды.

В терминальной фазе БА пациенты не разговаривают и не понимают обращенную к ним речь, не могут передвигаться, испытывают трудности при кормлении из-за нарушения жевания. Смерть наступает из-за осложнений обездвиженности или сопутствующих заболеваний. Последние могут вызывать развитие эпизодов делирия.

Описание основных клинических этапов БА приведено **в «Шкале общего ухудшения»** (Reisberg B. Global deterioration scale, 1986).

I стадия. Нет ни субъективных, ни объективных симптомов нарушений памяти или других когнитивных функций.

II стадия. Субъективное (легкое) когнитивное снижение. Жалобы на ухудшение памяти, чаще всего двух видов: больной не помнит, что куда положил, и забывает фамилии известных людей (актеров, политиков, общественных деятелей и др.). В беседе с больным нарушений памяти не выявляют. Пациент полностью справляется с работой и самостоятелен в быту. Адекватно встревожен имеющейся симптоматикой.

III стадия. Умеренные КН. Негрубая, но клинически очерченная симптоматика. Выявляются не менее двух из следующих признаков:

• больной испытывает трудности ориентировки на непривычных маршрутах;

• сослуживцы больного замечают его когнитивные трудности;

• окружающие обращают внимания на трудности поиска слова в разговоре и забывчивость на имена;

• пациент не может запомнить прочитанное;

• больной не запоминает имена людей, с которыми знакомится;
• больной не может найти важный предмет, ранее куда-то им положенный;

• при нейропсихологическом тестировании возможно нарушение серийного счета (последовательное вычитание от 100 по 7).

Объективизировать когнитивные расстройства можно лишь с помощью нейропсихологического исследования. Нарушения могут сказываться на работе и в быту. Больной начинает отрицать имеющиеся у него нарушения. Типична легкая или умеренная тревожность.

IV стадия. Легкая деменция. Основные проявления:

• нарушена память на текущие и недавние события;

• нарушена память на некоторые события жизни;

• нарушен последовательный серийный счет (вычитание, начиная со 100);

• нарушена способность находить дорогу вдали от привычных маршрутов, осуществлять финансовые операции и т.д.

Обычно больной ориентируется в месте, времени и собственной личности, узнает близких знакомых, сохраняет способность находить хорошо знакомую дорогу, но не способен выполнять сложные задания. Отрицание дефекта становится основным механизмом психологической защиты. Отмечают уплощение аффекта и избегание проблемных ситуаций.

V стадия. Умеренная деменция. Характерны утрата независимости; невозможность припомнить важные жизненные обстоятельства, например домашний адрес или телефон, название учебного заведения, которое заканчивал, имена родственников, дезориентация во времени или месте; трудности последовательного вычитания счета (от 40 по 4 или от 20 по 2). В то же время основная информация о себе и окружающих сохранна. Больные не забывают собственное имя, имя супруга и детей. Нет необходимости в посторонней помощи при еде и естественных отправлениях, хотя возможны трудности при одевании.

VI стадия. Умеренно тяжелая деменция. Почти всегда больной помнит собственное имя, обычно узнает знакомых людей, но не всегда может припомнить имени супруга или другого лица, от которого полностью зависит в повседневной жизни. Амнезия распространяется на большинство событий жизни. Типичные проявления: дезориентация во времени, трудности обратного счета от 10 до 1, иногда также от 1 до 10. Большую часть времени пациент нуждается в посторонней помощи, хотя иногда сохраняется способность находить хорошо знакомую дорогу. Часто нарушается цикл «сон-бодрствование».

Возникают психотические и поведенческие нарушения. Возможны следующие проявления:

• бред и галлюцинации, например идеи о том, что супруга подменили, разговор с воображаемыми лицами или с собственным отражением в зеркале;

• повторные стереотипные действия (например, подметание пола);

• тревожность, психомоторное возбуждение, агрессия;

• когнитивная абулия - отсутствие целенаправленной деятельности в результате утраты способности к ней.

VII стадия. Тяжелая деменция. Обычно отсутствует речь, наблюдается недержание мочи, кала, необходима помощь при приеме пищи. Утрачиваются основные психомоторные навыки, в том числе навык ходьбы (апраксия ходьбы). Появляются неврологические симптомы декортикации.

В стадии легкой и умеренной деменции очаговая **неврологическая симптоматика** в подавляющем большинстве случаев отсутствует. Редко (не более чем в 10% случаев) развиваются экстрапирамидные симптомы: гипокинезия и повышение мышечного тонуса. БА с экстрапирамидными симптомами иногда выделяют в особую форму заболевания, характеризующуюся более быстрым темпом прогрессирования нарушений. Предполагают, что БА с экстрапирамидными симптомами на самом деле является сочетанием этого заболевания и деменции с тельцами Леви или другими формами паркинсонизма. У части больных развивается миоклонус.

21.2.8. Диагностика

Диагноз БА базируется на характерных анамнестических, клинических и инструментальных данных. Прижизненный диагноз всегда носит вероятностный характер: достоверный диагноз может быть установлен на основании патоморфологического исследования.

Анамнестически БА характеризуется неотчетливым началом: больной и его родственники с трудом обозначают время появления первых симптомов. Заболевание носит неуклонно прогрессирующий характер. Наибольший темп прогрессирования отмечают в стадиях легкой и умеренной деменции. На додементном этапе и в стадии тяжелой деменции темп прогрессирования уменьшается, иногда симптомы носят почти стационарный характер. Следует отметить, что хотя длительные остановки прогрес-сирования заболевания считают нехарактерными, их наличие все же не исключает БА, особенно у лиц пожилого и старческого возраста.
Основной диагностический признак клинически манифестной БА - характерная клиническая картина деменции: нарушения памяти преимущественно на недавние

события в сочетании с другими когнитивными расстройствами в отсутствие очаговой неврологической симптоматики. Диагностические критерии БА в соответствии с МКБ-10 пересмотра предусматривают следующие проявления.

• Наличие деменции.

• Начало исподволь, медленное прогрессирование деменции.

• Отсутствие клинических или параклинических признаков другого заболевания, которое могло бы вызвать деменцию (например, гипотиреоза, дефицита витамина B_{12}, никотиновой кислоты, гиперкальциемии, нормотензивной гидроцефалии, нейросифилиса, хронической субдуральной гематомы).

• Отсутствие острого инсультоподобного начала или очаговой неврологической симптоматики, такой как гемипарез, нарушения чувствительности, выпадения полей зрения, координаторных расстройств в начале заболевания.

В DSM-5 выделяется большое и легкое нейроког-нитивные расстройства, вызванные БА. Их критериями являются:

• соответствие диагностическим критериям большого или легкого когнитивного расстройства, соответственно;

• начало исподволь и постепенное прогрессирова-ние расстройств по меньшей мере в одной когнитивной сфере (для большого нейрокогнитивного расстройства - не менее чем в двух когнитивных сферах);

• соответствие диагностическим критериям вероятной или возможной БА.

У пациентов с большим нейрокогнитивным расстройством диагноз вероятной БА правомерен при наличии каждого или нижеперечисленных признаков. При наличии одного из них правомерен диагноз возможной БА:

• признаки наследственного характера заболевания (семейный анамнез, результаты молекулярно-генетического исследования);
• обязательное наличие всего нижеперечисленного:

- снижение памяти и по меньшей мере еще одной когнитивной функции;

- постепенное прогрессирование, без длительных плато;

- отсутствие других этиологических факторов (иных дегенеративных, цереброваскулярных, неврологических или системных заболеваний, которые могли бы объяснить имеющиеся нарушения).

У пациентов с легким нейрокогнитивным нарушением диагноз вероятной БА правомерен, если:

• имеются признаки наследственного характера заболевания (семейный анамнез, результаты молекулярно-генетического исследования);

• нарушения не могут быть лучше объяснены цереброваскулярными, иными нейродегене-ративными, интоксикациями или иными расстройствами (неврологическими, психическими, системными и др.).

У пациентов с легким нейрокогнитивным расстройством диагноз возможной БА правомерен при наличии всего нижеперечисленного:

• снижение памяти и по меньшей мере еще одной когнитивной функции;

• постепенное прогрессирование, без длительных плато;

• отсутствие других этиологических факторов (иных дегенеративных, цереброваскулярных, неврологических или системных заболеваний, которые могли бы объяснить имеющиеся нарушения).

Редкие атипичные формы БА чаще встречаются при раннем начале клинических проявлений заболевания (до 65 лет), включают синдромы задней корковой атрофии, логопенической афазии, лобный вариант БА и некоторые другие. В этих случаях наиболее характерный для этого заболевания симптом - прогрессирующие нарушения памяти - могут отсутствовать или возникать позднее других проявлений БА.

Вариант БА с синдромом задней корковой атрофии характеризуется нарушениями зрительного восприятия и ориентировки в пространстве (зрительно-предметная, лицевая, зрительно-пространственная агнозия), алексией, аграфией, реже зрительными иллюзиями и галлюцинациями. При нейровизуали-зационном и патоморфологическом исследовании обнаруживают атрофию нижневисочно-затылочных и заднетеменно-затылочных отделов коры.
Синдром логопенической афазии проявляется замедленностью спонтанной речи и повторением слов при сохранности грамматического строя речи, нарушениями понимания и повторения многословных фраз, что связывают с дефектом ОП. При этом дегенеративно-атрофический процесс затрагивает кору височно-теменных отделов.

При лобном варианте БА доминируют расстройства управляющих функций - планирования, принятия решений. Характерны нарушения поведения в виде пренебрежения общепринятыми правилами приличия. В этом случае нейровизуализационные исследования выявляют умеренную атрофию пре-фронтальных и передневисочных отделов коры.

Эти атипичные проявления существенно затрудняют клиническую диагностику БА. Помогают лабораторные, нейрохимические, молекулярно-генетиче-ские исследования, количественная оценка степени и локализации корковой атрофии, при повторных МРТ-исследованиях, ПЭТ.

Нередки так называемые смешанные формы демен-ции, при которых наряду с типичными клиническими, нейропсихологическими, лабораторно-инструмен-тальными признаками БА наблюдаются проявления других заболеваний - мозговых инсультов, дисцирку-ляторной энцефалопатии, деменции с тельцами Леви.

К признакам, исключающим диагноз БА, относят острое начало деменции, очаговую неврологическую симптоматику (например, гемипарез, нарушение полей зрения, атаксия), эпилептические приступы или нарушения ходьбы на ранних стадиях заболевания.

21.2.9. Дифференциальная диагностика

БА следует дифференцировать от других заболеваний, сопровождающихся картиной прогрессирующей деменции.

В первую очередь следует исключить потенциально обратимые виды деменции: дисметаболическую энцефалопатию вследствие соматических и эндокринных заболеваний, дефицитарные состояния, интоксикации, нормотензивную гидроцефалию, опухоли головного мозга, нейроинфекции. Для выявления указанных состояний всем больным с деменцией показано полноценное клиническое, лабораторное и инструментальное исследование, включая нейрови-зуализацию.
Чаще всего проводят дифференциальную диагностику между БА и другими нейродегенеративными заболеваниями, сопровождающимися КН, сосудистой деменцией.

Для сосудистой деменции в большинстве случаев характерно преобладание в структуре когнитивных расстройств нарушений внимания, управляющих функций головного мозга (планирование и контроль) при относительно сохранной памяти на события жизни. Другим важным отличительным признаком служит наличие уже в стадии легкой деменции очаговой неврологической симптоматики, прежде всего в виде псевдобульбарного синдрома, нарушений походки. При КТ/МРТ головного мозга выявляют признаки острых и/или хронических нарушений мозгового кровообращения, выраженный лейкоареоз. В то же время наличие сердечно-сосудистых заболеваний не считают дифференциально-диагностическим признаком, так как АГ, атеросклероз и СД - факторы риска не только сосудистой деменции, но и БА. Возможно сочетание БА с сосудистым компонентом КН («смешанная деменция»).

При деменции с тельцами Леви на первый план клинической картины выступают выраженные нарушения внимания и управляющих функций, что напоминает клинику сосудистой деменции. Отличительными признаками являются значительные колебания выраженности симптомов (флюктуации), когда пациент в разные дни или даже в разное время одного и того же дня демонстрирует различный уровень когнитивных способностей. Другая отличительная особенность - повторяющиеся

зрительные галлюцинации в виде образов животных или людей. Специфичны двигательные нарушения, которые представлены различными по выраженности экстрапирамидными расстройствами, такими как гипокинезия, ригидность, постуральная неустойчивость, проявляющиеся не менее чем через год после развития деменции, реже - акционный и/или статический тремор. Весьма характерна также периферическая вегетативная недостаточность.

Лобно-височная деменция обычно начинается в среднем возрасте (45-60 лет). Характеризуется в первую очередь нарушением управляющих лобных функций, социального интеллекта и речи. Одно из первых, что обращает на себя внимание окружающих лиц, - это снижение критики: отмечается импульсивность, бестактность, пренебрежение принятыми в обществе нормами поведения. Изменяется пищевое и сексуальное поведение. Обычно эти расстройства сочетаются с нарушениями речи по типу амнестической и/или динамической афазии.

Реже заболевание может начаться с речевых нарушений (первичная прогрессирующая афазия). В структуре лобно-височной деменции выделяют две ее формы: со снижением беглости речи и семантическая деменция. Первая по своим феноменологическим характеристикам напоминает динамическую, а вторая - амнестическую афазию по классификации А.Р. Лурии.

В отличие от БА, при лобно-височной деменции память на события жизни, пространственный гнозис и праксис, ориентировка в месте и времени длительное время остаются сохранными. В неврологическом статусе определяют симптомы орального автоматизма, хватательный рефлекс, феномен «противудержания», иногда - симптомы паркинсонизма. Специфическим (но не обязательным для диагноза) нейровизуали-зационным признаком является локальная атрофия лобных и передних отделов височных долей головного мозга, нередко односторонняя.

Синдром «БАС-деменция» характеризуется преимущественно «лобным» характером деменции с преобладанием нарушения управляющих функций и снижения критики при относительной сохранности нарушений памяти на события жизни. Одновременно в неврологическом статусе выявляются признаки сочетанного поражения верхнего и нижнего мотонейронов.

В более редких случаях возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики с другими хронически текущими или подостро развивающимися группами заболеваний - объемными, воспалительными процессами мозга, нейроинфекциями, метаболическими, токсическими энцефалопатиями. Возможно и сочетание БА с другими возраст-зависимыми церебральными формами патологии.

21.2.10. Лабораторные и инструментальные методы исследования

Рутинные анализы крови, мочи и ликвора не выявляют какой-либо патологии. В то же время определение в ликворе специфических маркеров дегенеративного процесса может служить важным подтверждением клинического диагноза. В качестве таких маркеров в настоящее время используют исследование содержания в ликворе фрагмента амилоидного белка (Aβ-42), общего и гиперфосфорилирован-ного тау-протеина. БА характеризуется уменьшением концентрации Aβ-42 и одновременным увеличением концентрации тау-протеина. Этот признак имеет особенно важное диагностическое значение в додемент-ных стадиях БА, когда клиническая диагностика не может быть вполне надежной в силу относительной мягкости симптоматики.

Обязательный метод обследования больных с подозрением на БА - нейровизуализация (КТ или МРТ головного мозга). Цели нейровизуализации - исключить другие поражения головного мозга с клинической картиной деменции или недементных КН и получить дополнительное подтверждение диагноза. Первую задачу считают более важной: диагноз «БА» остается правомерным и при отсутствии каких-либо специфических нейровизуализационных изменений, но при наличии характерной клиники. Необходимо в первую очередь исключение опухолевого процесса, нормотензивной гидроцефалии и хронической суб-дуральной гематомы, признаков значимых церебро-васкулярных нарушений (сосудистых когнитивных расстройств).
Характерный (но не патогномоничный) нейро-визуализационный признак БА - атрофия гиппо-кампа, выявляемая на коронарных срезах при МРТ-исследовании. Диффузная церебральная атрофия менее значима для диагностики, однако высокий темп атрофического процесса, выявляемый при повторных КТ или МРТ, также считают дополнительным подтверждением диагноза. Однофотонная эмиссионная КТ выявляет снижение церебральной перфузии в медиобазальных отделах лобных долей, глубинных и задних отделах височных долей и в теменных долях головного мозга

Наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает метод ПЭТ. При этом анализируется усвоение флюородезоксиглюкозы разными отделами мозга. В зонах, пораженных нейродегенератив-ным процессом, вследствие снижения метаболизма этот показатель снижается. Более чувствительным и специфическим является ПЭТ-исследование с введением радиоактивных лигандов, обладающих сродством к β-амилоиду в мозге. В России пока этот метод недоступен. Он позволяет прижизненно визуализировать церебральный амилоидоз, при этом совпадение с результатами аутопсии наблюдается почти в 100% случаев. Поскольку амилоидный белок начинает откладываться в головном мозге за многие годы до появления первых симптомов, этот метод позволяет выявить нейродегенеративный процесс на додемент-ной стадии. Это очень важно, так как в будущем, если будет найдена эффективная патогенетическая терапия БА, ее превентивное назначение может предотвратить развитие тяжелых КН.

21.2.11. Лечение

Во всех случаях развития КН целесообразна коррекция модифицируемых факторов риска, что может в определенной степени снизить темп прогрессиро-вания когнитивных расстройств. При ведении больных с когнитивным снижением важнейшим аспектом является оптимальная умственная и физическая активность. Такие занятия, как чтение, интеллектуальные игры, могут отложить начало и замедлять прогрессирование деменции.
Лечение БА в идеале должно быть направлено на остановку или замедление прогрессирования заболевания (нейропротекторная терапия) и уменьшение выраженности уже имеющихся симптомов.

Возможности нейропротекторной терапии БА остаются на сегодняшний день весьма ограниченными. В экспериментальных работах и в рамках клинических исследований предпринимают попытки воздействовать на основные звенья патогенеза БА, исходя в основном, из представлений об амилоидном каскаде как о главном механизме альцгеймеровской нейро-дегенерации. Однако в клинической практике такие подходы пока не используют, так как даже устранение в значительной степени β-амилоида из мозга не приводит к значительному улучшению когнитивного статуса.

В то же время с 1990 г. для уменьшения выраженности основных симптомов БА успешно применяют препараты, оптимизирующие синаптическую передачу. С этой целью используют ингибиторы ацетилхо-линэстеразы и мемантин. В то же время доказательств эффективности этой терапии с целью профилактики развития деменции не получено.

Основанием для применения ацетилхолинергических препаратов послужили исследования, в которых была показана связь между выраженностью ацетил-холинергической недостаточности и тяжестью КН, а также других симптомов БА. Опыт применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы в клинической практике подтвердил эффективность такого терапевтического подхода. На фоне ацетилхолинергической терапии временно уменьшается выраженность когнитивных и поведенческих нарушений, увеличивается степень самостоятельности в повседневной жизни, сокращается нагрузка на ухаживающих лиц. Относительными противопоказаниями к применению данных препаратов считают синдром слабости синусового узла, брадикардию, тяжелую бронхиальную астму, почечную недостаточность. Строгими противопоказаниями являются заболевания печени и неконтролируемая эпилепсия.
В настоящее время для лечения БА применяют три ингибитора ацетилхолинэстеразы, схема их назначения приведена в табл. 21.7.

Источник KingMed

Таблица 21.7. Схема назначения ингибиторов ацетилхолинэстеразы при болезни Альцгеймера

Препарат	Начальная доза	Шаг титрации	Периодичность титрации	Максимальная доза
Донепезил	5 мг/сут в один прием	5 мг/сут	4 нед	10 мг/сут в 1 прием
Ривастигмин	3 мг/сут в два приема*	3 мг/сут	4 нед	12 мг/сут в 2 приема
Галантамин	8 мг/сут в два приема	8 мг/сут	4 нед	24 мг/сут в 2 приема

* Трансдермальная терапевтическая форма ривастигмина назначается следующим образом: первые 4 нед - по 4,6 мг/сут, 5 нед и далее постоянно по 9,5 мг/сут. При недостаточном эффекте не ранее чем через 4 нед дозы может быть повышена до 13,3 мг/сут.

В начале лечения тем или иным ингибитором ацетилхолинэстеразы в процессе титрования дозы у 10-15% больных возникают побочные эффекты в виде тошноты, рвоты, диареи или анорексии. Эти побочные эффекты не угрожают жизни и здоровью пациентов и обязательно проходят при уменьшении дозы. Однако в этих случаях не следует стремиться к достижению максимальных доз - нужно остановиться на хорошо переносимых.

Критерием эффективности ацетилхолинергической терапии считают улучшение или стабилизацию симптомов на протяжении 6 мес и более. Если, несмотря на проводимую терапию, продолжается ухудшение когнитивных функций, следует заменить используемый препарат другим ингибитором ацетилхолинэсте-разы или мемантином.

Мемантин - неконкурентный обратимый антагонист N-метил-D-аспартат-рецепторов глутамата. Мемантин способствует оптимизации синаптической передачи в глутаматергических синапсах, что имеет большое значение для нормального когнитивного функционирования. Противопоказание к назначению этого препарата - неконтролируемая эпилепсия. Препарат, как правило, хорошо переносится больными. Побочные эффекты в виде возбуждения, нарушений ночного сна крайне редки. Данный препарат назначают в начальной дозе 5 мг один раз в день, далее суточную дозу увеличивают на 5 мг каждую неделю до терапевтической (20 мг/сут в 1 прием). Согласно международным рекомендациям мемантин преимущественно назначается на стадиях умеренной и тяжелой деменции, хотя клинически показан его положительный эффект и на более легких стадиях КН при БА.

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин воздействуют на различные фармакологические мишени и не образуют лекарственного взаимодействия, поэтому их можно назначать одновременно. Наиболее целесообразна комбинированная терапия при недостаточной эффективности или «истощении» эффекта монотерапии.

Больные с КН в большинстве случаев имеют относительно низкую приверженность лечению. Приверженность антидементной терапии в целом совпадает с данными по

приверженности при других хронических заболеваниях. Она составляет около 40-60%. Важно то, что уровень приверженности определяется целым комплексом факторов и не всегда радикально меняется при коррекции одного из них. Сейчас у всех антидементных препаратов разработаны новые формы выпуска, позволяющие принимать лекарство один раз в сутки. Безусловно, это способствует улучшению приверженности и облегчает уход за пациентами.

С симптоматической целью при развитии депрессии или поведенческих расстройств применяются антидепрессанты и нейролептики. Как традиционные, так и атипичные антипсихотики эффективны в терапии поведенческих нарушений. Однако следует учитывать, что нейролептики имеют ряд серьезных побочных эффектов, среди которых увеличение риска инсульта, повышение риска смертности, паркинсонизма и КН. Поэтому их следует применять с осторожностью, в низких дозах и минимальным курсом после тщательной оценки риска и пользы. Наиболее предпочтительно применение атипичных нейролептиков. При наличии симптомов депрессии целесообразно назначение СИОЗС, так как они не имеют побочных антихолинергических эффектов.

21.2.12. Прогноз

Существующая на сегодня терапия не может остановить прогрессирование заболевания, поэтому со временем развивается тяжелая деменция. Темпы прогрессирования существенно различаются. Первые симптомы болезни и стадию тяжелой деменции могут разделять 4-5 лет, а в более благоприятных случаях - 10 лет и более. Быстрого прогрессирования следует ожидать при наличии следующих признаков.

• Возраст манифестации менее 65 лет.

• Сопутствующие сосудистое поражение мозга или, реже, другие нейродегенеративные заболевания.

• Раннее развитие речевых нарушений.

• Экстрапирамидные симптомы (гипокинезия, мышечная ригидность, миоклонии).

• Зрительные галлюцинации.

Список литературы

1. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2003. 320 с.

2. Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Дегенеративные заболевания с когнитивными расстройствами // Болезни нервной системы. Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно. 2005. Т. 2. С. 189-207.

3. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Женева: ВОЗ, 1995. 317 с.

4. Нейродегенеративные заболевания / под ред. М.В. Угрюмова. М.: Научный мир. 2014. 848 с.

5. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. Практическое руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с.

6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disoreder. 5th edition. Washington D.C., London, England: American Psychiatric Publishing, 2013. P. 947.

7. Budson A.E., Kowall N.W. Handbook of Alzheimer's disease and other dementias. Wiley-Blackwell, 2013. 387 p.

8. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C. et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria // Lancet Neurol. 2014. Vol. 19, N 6. P. 614629.

9. Emilien G., Durlach C., Minaker K.L., Gautheir S., Winblad B., Maloteaux J.M. Alzheimer's disease: neuropsychology and pharmacology. Shpringer Bazel AG, 2012. 283 p.

10. Feinberg T.E., Farah M.J. Behavioral neurology and neuropsychology. 2nd edition. McGrawHill, 2003. P. 910.

11. Gauthier S. (ed.). Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease. 2007.

12. Morris J.C., Blennow K., Froelich L., Nordberg A., Soininen H., Waldemar G., Wanlund L.O., Dubois B. Harmonized diagnostic criteria for Alzheimer's disease: recommendations // J. Int. Medicine. 2014. Vol. 275. Issue 3. P. 204-213.

21.3. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА, МОЗЖЕЧКА И СПИННОГО МОЗГА

С.Н. Иллариошкин

К наследственным нейродегенеративным заболеваниям с преимущественным поражением мозжечко-во-стволовых структур и спинного мозга относятся наследственные СЦА и наследственные спастические параплегии (НСП). Общими чертами этих форм патологии является вовлечение длинных проводящих путей и ядерных образований различных уровней (ствол, спинальные сегменты), а также развитие полиморфной клинической картины, включающей чаще всего, мозжечковую и пирамидную симптоматику, нарушения глазодвигательных функций, речи, глотания и ряд других симптомов в различных сочетаниях.

21.3.1. Наследственные спиноцеребеллярные атаксии

Наследственные СЦА - чрезвычайно гетерогенная группа заболеваний, основной клинической характеристикой которых является прогрессирующее расстройство координации движений вследствие дегенерации соответствующих афферентных и эфферентных ней-рональных систем. Этим заболеваниям свойственен выраженный меж- и внутрисемейный полиморфизм, затрудняющий диагностику отдельных нозологических форм. Современный подход к классификации наследственных СЦА основан на идентификации конкретных генетических дефектов у обследуемых пациентов.

21.3.1.1. БОЛЕЗНЬ ФРИДРЕЙХА

Болезнь Фридрейха (БФ) - наиболее частая форма наследственных атаксий в мире (Pandolfo, 2003). В европеоидной популяции ее распространенность в среднем составляет 1 случай на 25 000-50 000 населения. Тип наследования аутосомно-рецессивный, частота гетерозиготного носительства мутантного гена составляет 1 на 60-100 человек.

Заболевание обусловлено патологическим увеличением числа копий (экспансией) GAA-повторов в 1-м интроне гена *FXN* на хромосоме 9q: в норме число копий GAA не превышает 32, а у 96-98% пациентов с БФ число повторов в обоих аллелях гена увеличено от 70 до 1700 (Иллариошкин и др., 1995; McMurray, 2010). Патогенетически значимыми могут быть также нуклеотидные замены в кодирующей части гена (Klebe, Anheim, 2015). Продукт гена, белок фратаксин, участвует в регуляции митохондриаль-ного транспорта железа и биогенезе Fe-S-кластеров митохондриальных ферментов (Santos et al., 2010), поэтому его снижение в тканях при БФ сопровождается накоплением железа внутри митохондрий, нарушением синтеза АТФ и индукцией свободнорадикальных реакций. Такой дефект ведет к гибели клеток наиболее

энергозависимых органов и тканей (ЦНС, миокард, поджелудочная железа). Таким образом, БФ может быть отнесена к классу митохондриальных болезней (Noreau et al., 2013).

Клинически БФ обычно манифестирует в конце первого или в начале второго десятилетия жизни и проявляется сочетанием характерных неврологических и экстраневральных симптомов (Иллариошкин и др., 2006; Pandolfo, 2003).

В типичных случаях заболевание дебютирует с неуверенности при ходьбе, особенно в темноте. Вскоре к нарастающей туловищной атаксии присоединяются дизартрия, нарушения координации в руках, изменения почерка, довольно рано могут быть обнаружены симптом Бабинского, мышечная гипотония. Ранним и важным диагностическим признаком БФ является сухожильная арефлексия. К частым неврологическим проявлениям болезни относится нарушение глубокой чувствительности, в связи с чем атаксия у больных носит комбинированный мозжечково-сенситивный характер. По мере прогрессирования заболевания развиваются слабость и атрофия мышц ног (в поздней стадии - и рук), появляются тазовые расстройства, больные перестают самостоятельно передвигаться и обслуживать себя из-за глубокого распада моторных функций. В ряде случаев наблюдаются хореиформные гиперкинезы, нистагм, снижение слуха, атрофия зрительных нервов, деменция.
При БФ у большинства пациентов имеют место те или иные экстраневральные проявления - скелетные деформации (кифосколиоз, «стопа Фридрейха»), кардиомиопатия (чаще гипертрофическая), эндокринные расстройства (СД, гипогонадизм, инфантилизм), поражение органа зрения (пигментный ретинит, катаракта). Особенно значима патология сердца: кардио-миопатия более чем у половины больных является непосредственной причиной смерти.

От 25 до 35% больных с экспансией GAA-повторов в гене *FXN* имеют атипичные клинические варианты БФ: позднее начало (в 25-40 лет и даже позднее), фенотип с сохранными сухожильными рефлексами либо спастичностью (Иллариошкин и др., 2000). Наименьшая степень экспансии GAA-повторов с числом триплетов 90-110 обнаруживается у пациентов с поздним началом и мягким течением заболевания; напротив, тяжелый фенотип с ранним дебютом и развитием кардиомиопатии и СД развиваются при числе копий GAA-повторов >700. Больные с «классическим» фенотипом БФ обычно погибают спустя 15-20 лет от момента появления симптомов, тогда как при атипичных вариантах общая продолжительность болезни может составлять несколько десятилетий.

БФ относится к спинальным формам наследственных СЦА. На секции выявляется прогрессирующая атрофия спинально-сегментарных чувствительных структур (спинномозговых ганглиев, чувствительных волокон задних корешков и

периферических нервов), а также комбинированная дегенерация задних и боковых столбов спинного мозга, усиливающаяся в кау-дальном направлении. В поздней стадии дегенеративные изменения обнаруживаются в ядрах ствола мозга, пирамидах, средней и нижней мозжечковых ножках, зубчатом ядре мозжечка и клетках Пуркинье (Harding, 1984). Выявляется разнообразная патология и со стороны экстраневральных тканей - сердца (гипертрофия кардиомиоцитов, интерстициальный фиброз и жировая дистрофия миокарда), скелетной мускулатуры (нейрогенная атрофия), поджелудочной железы (разрежение ткани островков Лангерганса), глаза (дегенерация сетчатки) и др. Диагностика БФ базируется на выявлении типичных мутаций в гене *FXN*. При ЭНМГ-исследовании выявляются признаки сенсорной аксональной поли-нейропатии, на МРТ - диффузная атрофия спинного мозга при относительной сохранности мозжечка. Постановку диагноза облегчает выявление характерных экстраневральных изменений (ЭКГ и эхокардиография, исследование сахарной кривой, рентгенография позвоночника).

БФ следует дифференцировать с атаксией, обусловленной дефицитом витамина Е (AVED), и близким к ней синдромом Бассена-Корнцвейга (см. далее), фуникулярным миелозом, ганглиозидозами, атак-сией-телеангиэктазией и другими формами наследственных СЦА.

Эффективное патогенетическое лечение атаксии Фридрейха не разработано. С учетом патогенеза заболевания, важное значение придается препаратам митохондриального ряда (янтарная кислота, коэнзим Q_{10}, никотинамид и др.), антиоксидантам и хелатным соединениям, способствующим уменьшению аккумуляции железа в митохондриях (Santos et al., 2010; Klebe, Anheim, 2015). Наибольший интерес при атаксии Фридрейха вызывает препарат идебенон - синтетический короткоцепочечный структурный аналог коэнзи-ма Q_{10}. Показано, что применение идебенона в дозе 5 до 45 мг/кг веса в сутки может сопровождаться улучшением отдельных кардиальных и неврологических симптомов (Lynch et al., 2010), однако долговременные результаты такого лечения остаются противоречивыми.

Ведение пациентов с атаксией Фридрейха должно включать применение широкого спектра симптоматических средств (антиаритмические препараты, миоре-лаксанты и др.), а также физических методов, направленных на предотвращение контрактур, тренировку и поддержание мышечной силы и тонуса. Описаны примеры успешного оперативного лечения тяжелых форм сколиоза (кривизна свыше 40°), особенно у детей, сохраняющих навыки самостоятельной ходьбы. Хирургическая коррекция деформаций грудного отдела позвоночника может способствовать удлинению ожидаемой продолжительности жизни пациентов за счет улучшения легочных функций.

21.3.1.2. АТАКСИЯ С ОКУЛОМОТОРНОЙ АПРАКСИЕЙ

Атаксия с окуломоторной апраксией (АОА) представляют собой вторую по распространенности, после БФ, форму аутосомно-рецессивных СЦА. Она составляет около 20% всех рецессивных атаксий в изученных популяциях мира (Barbot et al., 2001; Anheim et al., 2010). Основная клиническая характеристика АОА - сочетание прогрессирующей мозжечковой атаксии с апраксией глазодвигательной мускулатуры. Последний диагностически важный симптом заключается в трудностях произвольного контроля взора и его фиксации на определенном объекте. Пациенты не могут по команде осуществить плавные следящие или точные быстрые перемещающие движения глазных яблок, при попытке зрительной фиксации объекта отмечаются толчкообразные движения головы и т.п. «Дефиксация» объекта также затруднена и требует вспомогательных приемов (таких как мигание и др.) (Иллариошкин и др., 2006).

На сегодняшний день идентифицированы четыре формы АОА.

АОА 1-го типа (АОА-1) обусловлена мутациями гена *APRX* на хромосоме 9p, кодирующего апратак-син - нуклеотид-связывающий белок репарации ДНК. Заболевание начинается в возрасте 2-6 лет; в клинической картине, помимо координаторных и глазодвигательных нарушений, могут иметь место хореоатетоз или дистония конечностей, моторно-сенсорная ПНП, атрофия зрительных нервов, умственная отсталость и др. Важный диагностический маркер - снижение уровня альбуминов в крови.

АОА 2-го типа (АОА-2) является более редкой и обусловлена мутациями гена *SETX* на хромосоме 9q, кодирующего белок сенатаксин. Данный белок участвует в биогенезе мРНК. Возраст дебюта этой формы более поздний. В отличие от АОМА-1, у пациентов с АОА-2 уровень альбуминов в крови нормальный, но у большинства больных имеется выраженное повышение сывороточного α-фетопротеина; также характерно нередкое развитие ПНП.

АОА 3-го типа (АОА-3) обусловлена мутациями в гене *PIK3R5* на хромосоме 17p. Заболевание описано в единственной семье (Al Tassan et al., 2012), клиническая картина сходна с фенотипом АОА-2.

АОА 4-го типа (АОА-4) - недавно описанная форма, наиболее частая в Португалии (Bras et al., 2015). В основе болезни - мутации гена *PNKP* на хромосоме 19q. Белковый продукт гена обладает киназ-ной активностью и принимает участие в механизмах репарации ДНК. АОА-4 манифестирует чаще всего в возрасте от 1 до 9 лет. В клинической картине, помимо характерных глазодвигательных нарушений, нередко наблюдаются дистония и ПНП, которые в ряде случаев могут быть превалирующими симптомами. Характерно быстрое прогрессирование с тяжелой инвалидизацией уже на 2-3-м десятилетии жизни.

По мере накопления сведений о данных формах атаксий стало понятно, что фенотип АОА весьма полиморфен. Так, в некоторых генетически подтвержденных случаях АОА у пациентов могла не определяться окуломоторная апраксия и неврологический синдром включал лишь координаторные нарушения, дистонию, ПНП (в различных сочетаниях). Таким образом, надежная диагностика АОА возможна только на основе выявления мутаций в соответствующих генах с помощью секвенирования.

Лечение симптоматическое.

21.3.1.3. НАСЛЕДСТВЕННАЯ АТАКСИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА Е

Данное аутосомно-рецессивное заболевание описано, главным образом, в популяциях северной Африки и стран Средиземноморского региона. В англоязычной литературе оно обычно обозначается как «синдром AVED» (от англ. *Ataxia with Vitamin E Deficiency)*.

Заболевание обусловлено повреждением гена *TTPA* на хромосоме 8q. Продукт гена - микросомальный белок, осуществляющий в клетках печени встраивание α-токоферола в состав липопротеидов очень низкой плотности. При инактивации этого белка происходит нарушение печеночной секреции α-токоферола в кровь. Результатом мутаций является глубокий системный дефицит витамина Е в организме, несмотря на нормальную абсорбцию пищевого α-токоферола в тонком кишечнике. В основе патогенеза данной формы наследственной СЦА лежит недостаточность антиоксидантной активности, реализуемой витамином Е на уровне клеточных мембран.
Клиническая картина синдрома AVED напоминает рассмотренный выше фенотип БФ: заболевание начинается обычно в возрасте от 4 до 18 лет и характеризуется прогрессирующими координаторными нарушениями, дизартрией, арефлексией, нарушением суставно-мышечной и вибрационной чувствительности. В отличие от БФ при витамин Е-дефицитной атаксии кардиомиопатия имеет место лишь у 19% больных, значительно реже встречаются также скелетные деформации и другие экстраневральные проявления. При естественном течении болезни в большинстве случаев уже на 3-м десятилетии жизни больные становятся прикованными к постели и теряют способность к самообслуживанию.

На секции при синдроме AVED выявляются изменения, идентичные таковым у пациентов с БФ. Главным из них является дегенерация длинных проводящих путей в задних и боковых столбах спинного мозга.

Решающим методом диагностики синдрома AVED является анализ содержания витамина Е в сыворотке крови: даже в начальной стадии заболевания концентрация витамина Е резко снижена либо он вообще не определяется. Принимая во внимание курабельность синдрома AVED, необходимо проводить исследование сывороточного

витамина Е у всех больных с ранними дегенеративными атаксиями, особенно в тех случаях, когда диагноз БФ исключен на основании отрицательных результатов прямой ДНК-диагностики.

Лечение синдрома AVED носит заместительный характер. Назначение больным витамина Е (α-токоферола) в суточной дозе от 5 до 10 мг/кг веса (обычно в 2-3 приема) приводит к нормализации уровня витамина Е в крови и компенсирует его дефицит в тканях. Если терапия начата достаточно рано, может быть достигнуто определенное уменьшение выраженности неврологической симптоматики, а также полное предотвращение дальнейшего прогрессирования болезни. В случае прекращения приема витамина Е его содержание в крови падает до исходного уровня в течение нескольких дней, поэтому заместительная терапия должна проводиться постоянно.

Атаксия, сходная по своим характеристикам с синдромом AVED, может развиваться на фоне вторичного дефицита витамина Е, обусловленного различными причинами. Так, при *синдроме Бассена-Корнцвейга (абеталипопротеинемии)* - аутосомно-рецессивном заболевании с генетически обусловленным нарушением липидного обмена - имеет место отсутствие в крови хиломикронов и липопротеидов низкой и очень низкой плотности, что ведет к нарушению метаболизма жирорастворимых витаминов (Е, А и др.). Клинически заболевание проявляется на 1-2-м десятилетии жизни стеатореей, задержкой психомоторного развития, прогрессирующим «фридрейхо-подобным» атактическим синдромом, дегенерацией сетчатки, а также своеобразными изменениями формы эритроцитов (акантоцитоз). Диагноз ставится на основании выявления соответствующих изменений в липидном спектре и мазке крови. Лечение синдрома Бассена-Корнцвейга заключается в назначении чрезвычайно больших доз витамина Е (100 мг/кг в день); такая дозировка обусловлена низкой абсорбцией витамина Е в тонком кишечнике. Постоянный прием витамина Е приводит к улучшению состояния больных и предотвращению прогрессирования болезни.

Вторичный дефицит витамина Е с развитием атаксии может иметь место при синдроме мальабсорбции и стеатореи при печеночном холестазе, заболеваниях тонкого кишечника и т.п. В таких случаях лечение обычной жирорастворимой формой витамина Е неэффективно, и больным назначаются особые модифицированные формы α-токоферола, что позволяет нормализовать его уровень в крови и тканях.

21.3.1.4. ДРУГИЕ ФОРМЫ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫХ СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНЫХ АТАКСИЙ

Известно свыше 40 других редких форм аутосомно-рецессивных наследственных атаксий, причем некоторые из них специфичны лишь для определенного региона или этнической группы (Иллариошкин и др., 2006). Согласно современной генетической номенклатуре, большинство рецессивных атаксий кодируются аббревиатурой SCAR (от

англ. Spino-Cerebellar Ataxia, Recessive), с дополнительным присвоением порядкового индекса.

Обычно аутосомно-рецессивные атаксии манифестируют в раннем возрасте, в том числе на первом году жизни. Клиническая картина, помимо нарушений координации движений, может включать задержку развития, микроцефалию, интеллектуальное снижение, глазодвигательные расстройства, дизартрию, миокло-нии, поражение периферических нервов и мотонейрона, гипогонадизм и др. Темп прогрессирования вариабелен - от быстрой инвалидизации до стабильного течения с минимальным ухудшением моторики с годами. На МРТ в основном выявляется атрофия мозжечка.

Большинство форм аутосомно-рецессивных СЦА выявлены в единичных семьях. Как показывают результаты ряда исследований (Клюшников и др., 2014; Fogel et al., 2014; Pyle et al., 2015; Synofzik et al., 2016), на практике после описанных выше БФ, АОА и (в некоторых популяциях) AVED следующими по распространенности формами рецессивных атаксий являются:

• SCAR8 (ген *SYNE1* на хромосоме 6q) - до 5% всех случаев аутосомно-рецессивных СЦА;

• SCAR16 (ген *STUB1* на хромосоме 16p);

• спастическая атаксия Шарлевуа-Сагенэ (ген *SACS* на хромосоме 13q);

• синдром SANDO (от англ. Sensory Ataxic Neuropathy, Dysarthria, and Ophthalmoparesis) - данное заболевание с «митохондриальным» патогенезом обусловлено мутациями гена *POLG* на хромосоме 15q.

С учетом выраженной генетической гетерогенности аутосомно-рецессивных СЦА, в настоящее время ДНК-диагностика этих заболеваний путем исследования отдельных генов проводится только в тех случаях, когда особенности фенотипа указывают на конкретный ген (например, офтальмопарез при синдроме SANDO или врожденная катаракта при синдроме Маринеско-Шегрена). В большинстве других случаев, когда четкий ген-кандидат определен быть не может, все более широкое распространение получают так называемые технологии секвенирования нового поколения (Иллариошкин и др., 2015; Pyle et al., 2014; de Koning et al., 2015). Они позволяют одновременно анализировать сотни тысяч коротких фрагментов ДНК, с последующим биоинформационным анализом и установлением искомых мутаций. Обычно проводится тотальный анализ всех кодирующих последовательностей генома (полноэкзомное секвенирование) или анализ специальной диагностической панели, в которой собраны десятки кандидатных генов (панельное секвенирование).

21.3.1.5. АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЕ СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНЫЕ АТАКСИИ

Аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии (АД-СЦА) представляют собой неоднородную и обширную группу нейродегенеративных заболеваний, проявляющихся прогрессирующим нарушением ходьбы и других моторных функций (Иллариошкин и др., 2006; Durr, 2010). Суммарная распространенность - приблизительно 1-3 случая на 100 000. Прижизненная диагностика конкретных форм этих заболеваний крайне затруднительна, а кли-нико-морфологические границы между ними являются весьма условными и размытыми. Внедрение геномного подхода позволило четко подразделять АД-СЦА на отдельные нозологические единицы с помощью ДНК-диагностики.

На середину 2016 г. установлено существование 42 различных генетических локусов АД-СЦА, для большинства из них идентифицированы конкретные мутантные гены и их белковые продукты (Sun et al., 2016). Соответствующие молекулярные формы атаксий (табл. 21.8) в современной номенклатуре обозначаются определенными порядковыми индексами: спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа *(SCA1* - от англ. Spino-Cerebellar Ataxia), *SCA2* и т.д. Формы SCA1-SCA8 являются наиболее распространенными и обусловливают более 70% всех случаев АД-СЦА в изученных популяциях мира. Другие генетические варианты являются значительно более редкими.

Таблица 21.8. Аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии с идентифицированными генами

Заболевание	Локус	Ген	Белок (функция)	Характер мутации
SCA1	6p23	*ATXN1*	Атаксин-1	Экспансия CAG-повторов в экзоне
SCA2	12q24.1	*ATXN2*	Атаксин-2	Экспансия CAG-повторов в экзоне
SCA3, болезнь Мачадо-Джозефа	14q32.1	*ATXN3*	Атаксин-3	Экспансия CAG-повторов в экзоне
SCA5	11q13.2	*SPTBN2*	β-3 спектрин	Точковые мутации
SCA6	19p13	*CACNA1A*	CACNA1A (потенциал-зависимый кальциевый канал)	Экспансия CAG-повторов в экзоне
SCA7	3p12-21.1	*ATXN7*	Атаксин-7	Экспансия CAG-повторов в экзоне
SCA8	13q21	*ATXN8*	SCA8	Экспансия CAG-повторов в нетранслируемой области
SCA10	22q13	*ATXN10*	SCA10	Экспансия ATTCT-повторов в интроне
SCA11	15q15.2	*TTBK2*	Тау тубулинкиназа-2	Точковые мутации
SCA12	5q31-33	*PPP2R2B*	PPP2R2B	Экспансия CAG-повторов в нетранслируемой области
SCA13	19q13	*KCNC3*	KCNC3 (потенциал-зависимый калиевый канал)	Точковые мутации
SCA14	19q13.42	*PRKCG*	PRKCG (протеинкиназа C-γ)	Точковые мутации, делеции
SCA15, SCA29 - аллельные заболевания	3p26.1	*ITPR1*	ITPR1 (^-рецептор - кальциевый регулятор)	Точковые мутации, делеции
SCA17	6q27	*TBP*	TBP (фактор транскрипции)	Экспансия CAG-повторов в экзоне
SCA19	1p13.2	*KCND3*	KCND3 (потенциал-зависимый калиевый канал)	Точковые мутации, делеции

SCA20	11q12	Ряд сцепленных генов	-	Дупликация области длиной 260 кб
SCA21	1p36.33	*TMEM240*	Трансмембранный белок 240	Точковые мутации
SCA23	20p13	*PDYN*	Продинорфин	Точковые мутации
SCA26	19p13.3	*EEF2*	Фактор элонгации трансляции	Точковые мутации
SCA27	13q33.1	*FGF14*	Фактор роста фибробластов 14	Точковые мутации
SCA28	18p11.21	*AFG3L2*	AFG3L2 (АТФ-зависимая про-теаза)	Точковые мутации
SCA31	16q22	*BEAN*	BEAN	Экспансия TGGAA-повторов в интроне
SCA34	6q14.1	*ELOVL4*	ELOVL4 (фактор элонгации жирных кислот)	Точковые мутации
SCA35	20p13	*TGM6*	Трансглутаминаза 6	Точковые мутации
SCA36	20p13	*NOP56*	NOP-56 (компонент рибону-клеопротеинового комплекса)	Экспансия GGCCTG-повторов в интроне
SCA38	6p12.1	*ELOVL5*	ELOVL5 (фактор элонгации жирных кислот)	Точковые мутации
SCA40	14q32	*CCDC88C*	DAPLE	Точковые мутации
SCA41	4q27	*TRPC3*	TRPC3	Точковые мутации
SCA42	17q21.33	*CACNA1G*	CACNA1G (потенциал-зависимый кальциевый канал)	Точковые мутации

В соответствии с характером генетического дефекта, заболевания из группы АД-СЦА могут быть разделены на два больших класса:

• заболевания с «динамическими» мутациями, обусловленные экспансией (патологическим увеличением числа копий) тандемных три-, пентаили гексануклеотидных повторов;

• заболевания с традиционными структурными мутациями в соответствующих генах.

Как видно из табл. 21.8, наиболее обширную группу среди АД-СЦА с «динамическими» мутациями составляют атаксии с экспансией тринуклеотидных повторов $(CAG)_n$ в кодирующей области гена (Иллариошкин и др., 1995). Поскольку нуклеотидный триплет CAG кодирует аминокислоту глутамин, на белковом уровне экспансия CAG-повторов приводит к пропорциональному удлинению полиглутаминового участка, играющего важную роль в реализации молекулярных связей между различными нейрональными белками. Конечным результатом таких мутаций является образование нерастворимых внутриядерных полимерных комплексов, приводящее к постепенной гибели определенных групп нейронов ЦНС. «Полиглутаминовые» формы атаксий включают SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 и SCA17. При пяти формах АД-СЦА с «динамическими» мутациями (SCA8, SCA10, SCA12, SCA31 и SCA36) имеет место экспансия различных по конфигурации нуклеотидных повторов в некодирующей области гена. Предполагается, что в этом случае развитие заболевания связано с токсическим эффектом на уровне мутантной мРНК и нарушением транскрипции/трансляции гена.

При 11 формах АД-СЦА (см. табл. 21.8) заболевание не связано с «динамическими» мутациями и характеризуется традиционными дефектами нуклеотидной последовательности (замены, делеции, вставки) в различных по своим функциям генах. Частота отдельных генетических форм АД-СЦА значительно варьирует в различных географических регионах, однако в целом свыше 70% данных заболеваний в изученных популяциях мира приходятся на 4 полиглутаминовых болезни - SCA1, SCA2, SCA3 и SCA6. В Северной Америке, Японии, Китае и ряде европейских стран (Германия, Португалия, Франция) в 20-50% всех случаев доминантных атаксий диагностируется SCA3, на Кубе и в Южной Корее ведущей формой является SCA2, тогда как в Италии, Великобритании и России превалирует SCA1 (Платонов и др., 2004; Durr, 2010). Среди заболеваний, не связанных с экспансией повторов, в европейских странах наиболее частой формой является SCA15 - она выявляется в 9% семей с АД-СЦА (Synofzik et al., 2011).

Общей клинической характеристикой АД-СЦА является прогрессирующее расстройство координации движений, манифестирующее в молодом или зрелом возрасте, нередко в сочетании с рядом других неврологических проявлений - пирамидными и экстрапирамидными симптомами, офтальмоплегией, нарушением бульбарных и тазовых функций, амио-трофиями, ПНП, деменцией, дегенерацией сетчатки, атрофией зрительных нервов (Иллариошкин и др., 1999; 2006; Durr, 2010). Для «полиглутаминовых» форм АД-СЦА характерна взаимосвязь между степенью экспансии CAG-повторов и тяжестью клинического синдрома, а также генетическая нестабильность мутантного тринуклеотидного аллеля, особенно при передаче мутации от больного отца (Stevanin et al., 2000). При некоторых формах АД-СЦА в ранней и особенно в развернутой стадии болезни могут встречаться достаточно характерные дополнительные симптомы - дистония и паркинсонизм при SCA3, утрата зрения с дегенерацией сетчатки при SCA7 и т.д. Однако в целом дифференциальная диагностика различных вариантов этих заболеваний только на основании клинических данных, без применения методов ДНК-анализа, не представляется возможной.

Течение АД-СЦА чрезвычайно вариабельно (от 5-7 лет до многих десятилетий), что зависит от конкретной молекулярной формы атаксии и степени тяжести генетического дефекта.

На секции при АД-СЦА обычно выявляется дегенерация коры полушарий и червя мозжечка и деми-елинизация его белого вещества, дегенерация нижних олив, ядер и поперечных волокон моста мозга. При некоторых формах в процесс могут вовлекаться также подкорковые ганглии, проводники и передние рога спинного мозга, периферические нервы и другие структуры (Conner, Rosenberg, 1993). Разнообразие комбинаций, в которых структуры центральной и ПНС подвергаются нейродегенеративным изменениям, определяются конкретным геном и степенью тяжести мутации.

Важное место в диагностике АД-СЦА принадлежит методам нейровизуализации (КТ, МРТ). Характерны расширение субарахноидальных пространств полушарий и/или червя мозжечка, расширение IV желудочка; эти изменения могут быть изолированными или сочетаться с атрофией ствола и больших полушарий мозга.

Дифференциальный диагноз следует проводить с РС, объемными процессами задней черепной ямки, аномалией Арнольда-Киари, нормотензивной гидроцефалией, недостаточностью кровоснабжения в вер-тебрально-базилярной системе. В пользу наследственно-дегенеративного характера заболевания свидетельствуют семейный анамнез, неуклонно прогрессирующее течение, наличие атрофического процесса и отсутствие очаговых изменений в веществе мозга, по данным КТ и МРТ.

В случае постановки диагноза АД-СЦА весьма непросто бывает определить конкретную молекулярную форму болезни. Обычно при ДНК-диагностике сначала проводят анализ на носительство наиболее частых тринуклеотидных мутаций (формы SCA1, SCA2, SCA3 и др.). Дальнейший мутационный скрининг может проводиться с помощью технологий сек-венирования нового поколения, позволяющих детектировать повреждения в десятках генов, собранных в специальные мультигенные панели (Иллариошкин и др., 2015; Nemeth et al., 2013; Xue et al., 2015). Генодиагностика АД-СЦА является основой медико-генетического консультирования и может проводиться не только у больных, но и у клинически здоровых лиц из группы риска. Проведение пренатальной ДНК-диагностики позволяет проводить активную профилактику повторных случаев заболевания в консультируемых семьях.

Лечение АД-СЦА симптоматическое. Большое значение придается комплексу специальных реабилитационных мероприятий (вестибулярная гимнастика, баланс-тренинг с обратной связью по стабилограмме, логопедическая помощь, электростимуляция мышц глотки при нарушениях глотания и т.д.).

21.3.1.6. ЭПИЗОДИЧЕСКИЕ АТАКСИИ

Эпизодические (периодические, пароксизмальные) атаксии - группа аутосомно-доминантных заболеваний, которые характеризуются повторяющимися приступообразными эпизодами координаторых нарушений различной длительности, нередко в сочетании с другими симптомами (Jen et al., 2007). Приступы начинаются в детстве и могут отмечаться с частотой от нескольких в день до ї-2 в месяц; с годами частота приступов иногда снижается.

Выделяют 8 типов эпизодических атаксий.

Эпизодическая атаксия 1-го типа

Эпизодическая атаксия 1-го типа обусловлена мутациями гена *KCNA1* на хромосоме 12p, кодирующего субъединицу белкового комплекса потенциал-зависимого калиевого канала. В клинической картине отмечаются кратковременные эпизоды

мозжечковой атаксии, сопровождающиеся тошнотой, рвотой, головокружением, диплопией, дизартрией, иногда - зрительными нарушениями. Приступы длятся от нескольких секунд до нескольких часов. В межприступном периоде могут наблюдаться миокимии в лицевой мускулатуре и других мышечных группах.

Эпизодическая атаксия 2-го типа

В основе развития эпизодической атаксии 2-го типа лежат точковые мутации гена *CACNA1A,*локализованного на хромосоме 19p и ответственного за синтез a_{1A}-белка потенциал-зависимого кальциевого канала. Интересно, что экспансия CAG-повторов в этом же гене приводит к развитию другой формы аутосомно-доминантной атаксии - СЦА6 (см. выше). Мозжечково-вестибулярные пароксизмы при эпизодической атаксии-2 являются более длительными (от минут до нескольких дней). В межприступном периоде у больных с эпизодической атаксией-2 обнаруживаются нистагм и координаторные нарушения различной степени выраженности (неустойчивость в пробе Ромберга, шаткость при ходьбе и т.д.). С течением времени выраженность постоянно сохраняющихся мозжечковых нарушений может нарастать. При КТ и МРТ у таких больных чаще всего выявляется атрофия червя мозжечка.

Эпизодическая атаксия 3-го типа (периодическая вестибуломозжечковая атаксия)

Эпизодическая атаксия 3-го типа (периодическая вестибуломозжечковая атаксия) - редкая форма, характеризующаяся приступами диплопии, осцил-лопсии, мозжечковой атаксии, головокружения, тошноты и рвоты. Приступы провоцируются внезапными изменениями положения головы, мельканием объектов перед глазами больного либо эмоциональными и физическими стрессами и могут продолжаться несколько часов. С течением времени координаторные нарушения нарастают в своей тяжести и становятся постоянными. Ген локализован на хромосоме 1q.

Эпизодическая атаксия 4-го типа

Эпизодическая атаксия 4-го типа описана в единственной семье и проявляется кратковременными (от 1 мин до 6 ч) кинезиогенными приступами вестибулярной атаксии, системного головокружения, звона в ушах, двоения, «расплывания» предметов перед глазами, ГБ. В межприступном периоде примерно у половины больных могут отмечаться миокимии, реже - легкая неустойчивость при ходьбе. Молекулярный дефект не установлен.

Эпизодическая атаксия 5-го типа

Эпизодическая атаксия 5-го типа также описана в единственной семье; клиническая картина сходна с эпизодической атаксией-2. Заболевание обусловлено повреждением гена β4-субъединицы потенциал-зависимого кальциевого канала *(CACNB4)* на хромосоме 2q.

Эпизодическая атаксия 6-го типа

Эпизодическая атаксия 6-го типа описана в нескольких семьях различного этнического происхождения, дебют симптомов наблюдался на первом-втором десятилетии жизни. Клиническая картина в наблюдавшихся семьях была весьма вариабельной - от легких вестибулярно-мозжечковых пароксизмов до развернутых приступов, проявлявшихся атаксией, дизартрией, головокружением, рвотой, фото- и фоно-фобией, мигренозной гемикранией с контралатераль-ной гемиплегией. Заболевание вызывается мутациями гена *SLC1A3* на хромосоме 5p.

Эпизодические атаксии 7-го и 8-го типов

Эпизодические атаксии 7-го и 8-го типов описаны в единичных семьях. Соответствующие генетические локусы картированы на хромосомах 19p и 1p.

При эпизодической атаксии 1-го и 3-го типов лечение симптоматическое. У больных с эпизодической атаксией-2 значительное улучшение (вплоть до исчезновения приступов) отмечено при назначении аце-тазоламида в суточной дозе до 0,5-0,75 г; в связи с этим ее иногда называют ацетазолчувствительной наследственной пароксизмальной атаксией. Сходный эффект характерен для эпизодической атаксии 5-го и 6-го типов. При эпизодической атаксии-4 назначение ацетазоламида сопровождается частичным эффектом. У пациентов с эпизодической атаксией 8-го типа может быть эффективен клоназепам.

21.3.1.7. СИНДРОМ FXTAS

Синдром FXTAS (от англ. Fragile X Tremor/Ataxia Syndrome) - сцепленное с полом нейродегенератив-ное заболевание позднего возраста, развивающееся у носителей премутации (то есть «промежуточной» экспансии CGG-повторов от 55 до 199 копий) в нетранс-лируемой 5'-области гена *FMR1* на хромосоме Xq (Hagerman et al., 2001). У мужчин с полной мутацией в том же гене развивается синдром умственной отсталости (так называемый синдром ломкой X-хромосомы).

Считается, что в патогенезе синдрома FXTAS решающее значение имеет повышенное сродство патологически удлиненной РНК к CGG-связывающим регуля-торным клеточным белкам (Jin et al., 2003; Tassine et al., 2004).

Синдром FXTAS обычно развивается у лиц мужского пола старше 50 лет (Jacquermont et al., 2004). Клинически он манифестирует в виде прогрессирующей мозжечковой симптоматики (интенционный тремор, атаксия ходьбы, дизметрия, мозжечковая дизартрия). В 10-30% случаев имеет место тремор покоя, а также тремор эссенциального либо смешанного типа. Примерно у 60% больных синдромом FXTAS развивается паркинсонизм, не чувствительный к препаратам леводопы. Могут развиваться также вегетативные расстройства (недержание мочи и кала, импотенция), деменция, периферическая невропатия.

На секции при синдроме FXTAS выявляется генерализованная атрофия мозжечка и больших полушарий мозга, спонгиоз белого вещества и средних мозжечковых ножек, гибель клеток Пуркинье. Гистологически определяются эозинофильные CGG-позитивные внутриядерные включения в нейронах и астроцитах, широко распространенные в полушарной коре, стволе мозга, гиппокампе (Greco et al., 2002; Hagerman et al., 2004).

На МРТ головного мозга при синдроме FXTAS выявляются двусторонние очаги повышенной интенсивности Т2-сигнала в области средних ножек мозжечка и нижнего ствола в комбинации с очагами в прилегающих к средним ножкам глубоких отделах белого вещества полушарий мозжечка (Jacquemont et al., 2003). Дифференциальный диагноз следует проводить с множественной системной атрофией и другими вариантами дегенеративных атаксий позднего возраста, а также БП, БА, болезнью Бинсвангера, атипичными вариантами эссенциального тремора и т.п. Важен тщательно собранный семейный анамнез - наличие случаев умственной отсталости у племянников по женской линии или внуков, наличие нейродегенера-тивных заболеваний у братьев или других пожилых родственников по женской линии. Ведущая роль в диагностике синдрома FXTAS принадлежит прямому ДНК-тестированию.

Лечение симптоматическое. С профилактической целью клинически здоровым носителям премутации в гене *FMR1* (как и больным синдромом FXTAS) необходимо избегать общей анестезии при проведении тех или иных хирургических вмешательств, поскольку в литературе описаны несколько случаев драматического ухудшения состояния таких пациентов после наркоза (Jacquemont et al., 2003).

21.3.1.8. ВРОЖДЕННАЯ ГИПОПЛАЗИЯ МОЗЖЕЧКА

Генетически обусловленные формы врожденной гипоплазии мозжечка имеют место примерно в половине всех случаев мозжечковых дизгенезий. Данные заболевания характеризуется нарушением нормального развития и дифференцировки как различных частей мозжечка, так и его отдельных клеточных слоев. Чаще всего наблюдается аутосомно-рецессив-ный тип передачи болезни, хотя описаны и другие типы наследования. На сегодняшний день известны не менее 20 хромосомных локусов мозжечковых диз-генезий, для некоторых из которых идентифицированы мутантные гены (Protasova et al., 2016).

Заболевание проявляется на фоне задержки двигательного развития ребенка: дети поздно начинают сидеть, ходить; нередко отмечается также задержка развития речевых навыков. Уже на 1-м году могут отмечаться интенционный тремор конечностей, тремор головы, осцилляции туловища в положении сидя. Навыки поддержания равновесия даются с большим трудом, постепенно формируется неуклюжая походка, при этом ходьба возможна только с поддержкой. К концу первого десятилетия жизни состояние стабилизируется, и в дальнейшем нарастания

неврологической симптоматики (в первую очередь атаксии), как правило, не наблюдается. В ряде случаев при врожденой гипоплазии мозжечка могут наблюдаться умственная отсталость, дизартрия, нистагм, глазодвигательные нарушения, атрофия зрительных нервов, глухота, пирамидная симптоматика, гидроцефалия и другие симптомы.

Морфологически обычно отмечается частичная или полная агенезия червя мозжечка. Реже имеет место односторонняя или тотальная агенезия полушарий мозжечка. Могут быть обнаружены также гетерото-пии клеток коры мозжечка, гипоплазия гранулярного слоя коры, дегенеративные изменения пирамидных путей, зубчатых ядер, нижних олив, разнообразные сочетанные аномалии (менингомиелоцеле, агенезия мозолистого тела и т.п.).

Диагноз врожденной гипоплазии мозжечка основывается на наличии непрогрессирующей мозжечковой дисфункции, проявляющейся уже на первом году жизни на фоне общей задержки развития двигательных навыков у ребенка. При КТ и МРТ выявляются признаки гипоплазии червя мозжечка, расширение верхней мозжечковой цистерны, могут отмечаться также уменьшение размеров и изменение нормальной формы полушарий мозжечка, расширение стволовых цистернальных пространств, агенезия мозолистого тела.
Дифференциальный диагноз проводится с атактической формой детского церебрального паралича, против которой свидетельствует наличие в семье нескольких случаев заболевания, отсутствие родовой травмы в анамнезе, отсутствие при КТ и МРТ-исследовании кист и других изменений в веществе мозга, нередко обнаруживаемых при детском церебральном параличе.

Лечение включает, главным образом, проведение двигательной и социальной реабилитации (ЛФК, баланс-терапия, трудотерапия, логопедические занятия).

21.3.2. Наследственные спастические параплегии

НСП - обширная группа заболеваний с ауто-сомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и Х-сцепленным типами наследования, ядром клинической картины которых является прогрессирующий нижний спастический парапарез.

Общая распространенность НСП составляет около 2-10 на 100 000 населения (Blackstone, 2012; Ruano et al., 2014). В большинстве семей имеет место ауто-сомно-доминантное наследование, соответствующее оригинальным описаниям Strumpell (1880-1904), поэтому именно для аутосомно-доминантных случаев НСП правомерно использование распространенного термина «болезнь Штрюмпеля».

НСП характеризуются чрезвычайно выраженной гетерогенностью. На сегодняшний день идентифицировано уже 80 самостоятельных генетических форм данных заболеваний, для большинства из которых известны мутантные гены и их белковые

продукты (Novarino et al., 2014; Klebe et al., 2015; Schule et al., 2016). Считается, что указанная гетерогенность патологии верхнего мотонейрона обусловлена значительной протяженностью кортикоспинального тракта человека - длина аксона до 1 м и более. Поддержание структурно-функциональной целостности таких уникальных волокон в организме предъявляет повышенные требования к энергообеспечению соответствующих нейронов, состоянию цитоскелета и миелиновой оболочки, механизмам детоксикации и защиты клетки. Поэтому пирамидные нейроны с их аксонами весьма ранимы и чувствительны к любым нарушениям гомеостаза, а число возможных молекулярных дефектов, способных привести к развитию НСП, огромно. Гибель пирамидных клеток начинается от самых дис-тальных участков аксона и постепенно захватывает всю клетку (дегенерация по типу «dying back»). Показательно, что при многих формах НСП в процесс вовлекаются и другие сверхдлинные проводники - восходящие сенсорные волокна (пучки Голля, спино-церебеллярные тракты) (Orlacchio et al., 2006).

Согласно современным представлениям (Lo Giudice et al., 2014; Noreau et al., 2014), ведущее значение в развитии НСП имеют мутации в генах, контролирующих:

• митохондриальный метаболизм и антиокси-дантную защиту;

• аксональный и везикулярный транспорт;

• состояние эндоплазматического ретикулума;

• аутофагию и морфогенез нейронов;

• миелинизацию и обмен липидов;

• развитие аксонов;

• клеточную сигнализацию;

• репарацию ДНК и метаболизм нуклеотидов.

В соответствии с принятой классификацией НСП, отдельным генетическим вариантам этих заболеваний присваивается цифровой порядковый индекс - SPG1, SPG1, SPG3 и т.д. (от англ. Spastic Paraplegia Gene).

Клинически принято подразделять НСП на две основные группы: изолированная параплегия и параплегия «плюс» (то есть осложненная развитием признаков мультисистемного поражения мозга и других органов). Указанное деление не является абсолютным, и нередко в разных семьях с определенным вариантом спастической параплегии могут выявляться как изолированные, так и осложненные фенотипы.

Источник KingMed

21.3.2.1. ИЗОЛИРОВАННАЯ НАСЛЕДСТВЕННАЯ СПАСТИЧЕСКАЯ ПАРАПЛЕГИЯ

Изолированные фенотипы НСП преобладают в Европе, Северной Америке и Японии (Braschinsky et al., 2009; Ishiura et al., 2014). Развитие изолированных НСП связано с повреждением около 25 известных генов НСП.

В 40% семей с аутосомно-доминатной изолированной НСП заболевание обусловлено мутациями в гене *SPAST* на хромосоме 2p (форма SPG4). Белковый продукт данного гена, спастин, принадлежит к семейству АТФаз и играет важную роль в функционировании микротрубочек и мембранном транспорте (Salinas et al., 2007). Вторая по частоте форма аутосомно-доминантной изолированной НСП (10% семей) - SPG3, отличительной особенностью которой является дебют симптомов в возрасте до 10 лет (Schule et al., 2016). SPG3 обусловлена мутациями гена *ATL1* на хромосоме 14q; данный ген кодирует белок атластин, участвующий в процессах роста аксонов, мембранного транспорта, морфогенеза эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи (Byrnes, Sondermann, 2011).
В семьях с аутосомно-рецессивной изолированной НСП заболевание чаще всего представляет собой форму SPG7: она связана с мутациями в гене *PGN* на хромосоме 16q, кодирующем синтез белка параплеги-на (Langer, 2000). Параплегин является представителем митохондриальных АТФаз и предположительно отвечает за созревание рибосом и процессинг аномальных белков в митохондриях.

По сравнению с доминантными и рецессивными формами Х-сцепленные формы изолированной НСП встречаются существенно реже.

У пациентов с НСП спастичность и мышечная слабость развиваются преимущественно в *mm. iliopsoas, quadriceps femoris* и *tibialis anterior.* Первые симптомы заболевания могут манифестировать практически в любом возрасте - от 1-го до 7-го десятилетия жизни, что связано с генетической гетерогенностью НСП. Более раннее начало (до 10-15 лет) характерно для аутосомно-рецессивных и Х-сцепленных форм. При изолированной НСП в начальной стадии болезни типичны жалобы на скованность и быструю утомляемость ног при ходьбе и беге, стягивающие судороги в мышцах ног. Постепенно развивается спастическая походка с затруднением сгибания ног в коленных и тазобедренных суставах, затруднением отрывания стоп от пола; при многолетнем течении формируются контрактуры и деформации стоп, резко выраженный поясничный лордоз. Характерной особенностью пирамидного синдрома при данном заболевании является преобладание спастичности над парезами, при этом спастичность в ногах в положении лежа обычно выражена в меньшей степени, чем при ходьбе. В руках повышение мышечного тонуса и парезы наблюдаются лишь в относительно поздней стадии заболевания.

При неврологическом осмотре у больных с изолированной НСП обнаруживаются резко повышенные сухожильные рефлексы, клонусы, стопные и кистевые патологические знаки. Иногда могут отмечаться также легкий интенционный тремор, нистагм, императивные позывы к мочеиспусканию, снижение вибрационной чувствительности.
При относительно ранних вариантах изолированной НСП (начало в 20-35 лет) обычно наблюдается «мягкое» течение процесса, когда на протяжении десятилетий у больных могут отсутствовать серьезные субъективные жалобы, а пирамидная симптоматика выявляется только при неврологическом осмотре; более того, даже после развития отчетливых двигательных нарушений многие больные вплоть до преклонного возраста продолжают вести активный образ жизни. Если же болезнь манифестирует в позднем возрасте, то она чаще характеризуется сравнительно быстрым прогрессированием с развитием выраженной спастичности, парезов, расстройств глубокой чувствительности и тазовых функций, тяжелой инвалидизацией больных. Тяжелое течение также характерно для формы SPG3 с появлением симптоматики уже на первых годах жизни ребенка.

Патоморфологически НСП характеризуется дегенерацией кортикоспинальных трактов в боковых столбах спинного мозга, которая минимальна в шейном отделе и усиливается в каудальном направлении. Выявляются также изменения задних столбов, спино-церебеллярных и переднего пирамидного трактов. На поздних стадиях болезни может отмечаться вовлечение пирамидных волокон в стволе мозга и частичная гибель клеток Беца двигательной зоны коры больших полушарий мозга. В соответствии с такой морфологической картиной, наиболее характерным параклиническим признаком НСП является картина атрофии спинного мозга на всем его протяжении (особенно в каудальных отделах), выявляемая при МРТ.

21.3.2.2. ОСЛОЖНЕННЫЕ ФОРМЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ СПАСТИЧЕСКОЙ ПАРАПЛЕГИИ (НАСЛЕДСТВЕННАЯ СПАСТИЧЕСКАЯ ПАРАПЛЕГИЯ «ПЛЮС»)

При осложненной НСП типичная спастическая параплегия в ногах может сочетаться с когнитивными и мозжечковыми нарушениями, гипоплазией мозолистого тела, ПНП, амиотрофиями, эпилепсией, атрофией зрительных нервов, скелетными деформациями и т.д. Осложненные формы НСП чаще всего наследуются по аутосомно-рецессивному типу, поэтому они нередко встречаются в популяциях с высоким уровнем инбридинга, например - в Средиземноморском регионе (Coutinho et al., 1999). Эта группа НСП чрезвычайно гетерогенна и включает более 50 самостоятельных генетических форм.
Основные клинико-генетические корреляции при осложненных НСП представлены на рис. 21.2.

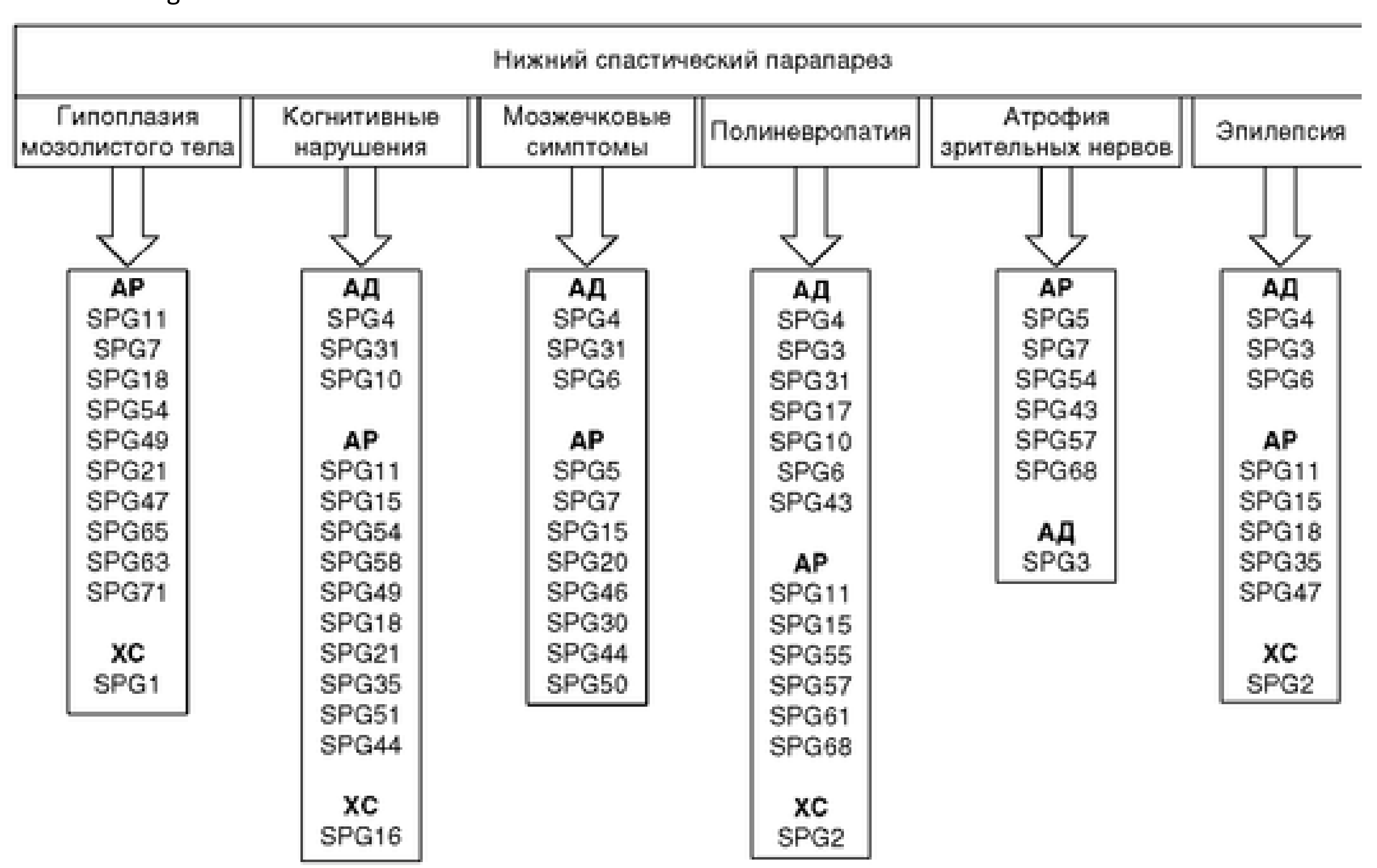


Рис. 21.2. Алгоритм генетической диагностики осложненных форм наследственных спастических параплегий (по Lo Giudice et al., 2014, с изменениями). Порядок расположения форм в каждой колонке отражает их частоту и вероятность выявления при наличии соответствующего симптома. АД - аутосомно-доминантное наследование; АР - аутосомно-рецессивное наследование; ХС - Х-сцепленное наследование

Ниже дается краткая характеристика наиболее частых или наиболее четко очерченных форм этих заболеваний.

SPG2. Форма SPG2 - одна из немногих, наследуемых по Х-сцепленному типу, поэтому болеют только мужчины. В клинической картине медленно прогрессирующий нижний спастический парапарез у части пациентов сочетается с нистагмом, атаксией, очаговыми изменениями белого вещества головного и спинного мозга, ПНП, деменцией. Заболевание вызвано многочисленными мутациями гена *PLP1*, кодирующего протеолипидный белок - один из основных компонентов миелина, ответственный за стабилизацию и поддержание миелиновой оболочки (Cailloux et al., 2000). Этот же ген ответственен за развитие болезни Пелицеуса-Мерцбахера - тяжелой формы гипомие-линизации, проявляющейся в младенчестве и обычно приводящей к смерти спустя 10-15 лет (Saugier-Veber et al., 1994).

SPG11. Форма SPG11 - самая частая из всех аутосомно-рецессивных НСП (Stevanin et al., 1998). В 85-90% случаев у пациентов с SPG11 выявляются когнитивные расстройства

и истончение мозолистого тела, в 80% - дизартрия, в 75% - патология белого вещества мозга и расстройства сфинктеров, в 60% - атаксия, в 35% - невропатия, а в 10-20% - паркинсонизм и атрофия зрительных нервов (Kara et al., 2016). Таким образом, на примере SPG11 хорошо видно, что фенотипический спектр осложненных форм НСП достаточно широк, и это может «размывать» границы конкретных заболеваний из данной группы. Форма SPG11 обусловлена мутациями гена *KIAA1840* на хромосоме 15q; продукт гена, белок спатаксин, имеет большое значение в выживаемости нейронов, хотя его точная функция не установлена (Southgate et al., 2010). Мутации в этом же гене могут обусловливать развитие БАС 5-го типа (ALS5), синдромов дистонии-паркинсонизма и леводопа-чувствительного паркинсонизма (Orlacchio et al., 2010; Everett et al., 2012; Kara et al., 2013).

SPG15 (синдром Кьеллина) - наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу и является второй по частоте (после SPG11) формой осложненной НСП с гипоплазией мозолистого тела (Goizet et al., 2009). Центральный признак - дегенерация сетчатки, в остальном клиническая картина сходна с фенотипом *SPG11*. Заболевание обусловлено мутациями гена *ZFYVE26* на хромосоме 14q; соответствующий белок, спастизин, участвует в эндосомальном транспорте и процессах аутофагии (Hanein et al., 2008).

SPG17 (синдром Сильвера) - наследуется по ауто-сомно-доминантному типу, характеризуется вариабельным возрастом дебюта симптомов и сочетанием парапареза с симметричными амиотрофиями кистей (области thenar, hypothenar и межкостных мышц); прогрессирование симптоматики очень медленное. Заболевание обусловлено мутациями гена *BSCL2* на хромосоме 11q, ответственного за синтез белка эндо-плазматического ретикулума сейпина. Интересно, что мутации в этом же гене вызывают развитие ряда аллельных заболеваний - дистальной наследственной моторной нейронопатии V типа и болезни Шарко-Мари-Тута 2-го типа (Ito, Suzuki, 2009).

SPG20 (синдром Тройер) - наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу. Заболевание начинается в раннем детстве, нередко с задержки двигательного развития и речи. Изменения походки отмечаются с началом самостоятельной ходьбы. К прогрессирующему спастическому парапарезу присоединяются дистальные атрофии рук и ног, иногда в сочетании с атаксией, псевдобульбарным синдромом, снижением интеллекта, хореоатетозом, расстройством сфинктеров, угнетением ахилловых рефлексов и др. При ЭНМГ обнаруживают снижение скорости проведения по двигательным нервам конечностей и исчезновение потенциала действия чувствительных нервов. При МРТ могут выявляться изменения перивентрикуляр-ного белого вещества мозга. Ген болезни на хромосоме 13q кодирует белок спартин, участвующий в процессинге и кругообороте белков в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме (Milewska et al., 2009).

SPG21 (синдром Мэст) - наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу и проявляется сочетанием медленно прогрессирующего спастического парапа-реза с деменцией, экстрапирамидными нарушениями, атаксией и дизартрией. При МРТ у части больных выявляются истончение мозолистого тела и изменения белого вещества больших полушарий мозга. Заболевание обусловлено мутациями гена ACP33 на хромосоме 15q, кодирующего белок маспардин, предположительно участвующий в транспорте нейрональных пептидов (Soderblom et al., 2010).

21.3.2.3. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ СПАСТИЧЕСКОЙ ПАРАПЛЕГИИ

При обследовании пациентов с НСП дифференциальную диагностику следует проводить в первую очередь с РС либо объемным процессом с компрессией спинного мозга или двигательной области коры (пара-сагиттальная менингиома). Помимо положительного семейного анамнеза, в пользу НСП свидетельствуют отсутствие ремиссий, симметричность пирамидной симптоматики с преобладанием спастичности над парезами, сохранность брюшных рефлексов, зрения, отсутствие очаговых изменений в головном и спинном мозге (по данным КТ и МРТ). В случаях с ранним началом следует дифференцировать заболевание с частой формой детского церебрального паралича - спастической диплегией (болезнью Литтля). Важно помнить, что при болезни Литтля нередко имеется указание на действие соответствующего фактора в перинатальном периоде (родовая травма, асфиксия, резус-конфликт); кроме того, для болезни Литтля характерны непрогрессирующее течение и даже определенная компенсация неврологического дефекта с течением времени. У больных с Х-сцепленной формой НСП, а также в спорадических случаях у мужчин необходимо проводить дифференциальный диагноз с адренолейкодистрофией и особой формой данного заболевания - адреномиелоневропатией, что требует исследования содержания фракции жирных кислот с разветвленной цепью в плазме и культуре ткани фибробластов.

Генетическое тестирование при НСП в силу значительно выраженной генетической гетерогенности представляет трудную задачу. На первом этапе может проводиться стандартный мутационный скрининг наиболее частых генов или поиск наиболее частых мутаций, характерных для данной популяции или для конкретного исследуемого синдрома. При отрицательных результатах на следующем могут применяться технологии секвенирования нового поколения, обычно в формате таргетного панельного анализа (одновременное высокопроизводительное секвенирование десятков генов, собранных в специальные мультигенные панели) (Иллариошкин и др., 2015; de Koning et al., 2015). Уже в ближайшие годы можно ожидать все более широкого применения на практике полноэкзомного секвенирования, позволяющего за один рабочий цикл изучить последовательность всей кодирующей области генома (Ребриков и др., 2014; Xue et al., 2015). Последние

результаты многих лабораторий показывают, что ДНК-диагностика НСП с применением технологий секвенирования нового поколения является наиболее адекватной и все более доступной на практике (Novarino et al., 2014; Schule et al., 2016).

Основным подходом в лечении НСП является назначение симптоматической терапии, направленной на уменьшение спастичности. Наиболее эффективны баклофен (10-30 мг в сутки) и тизанидин (до 20 мг в сутки), которые должны приниматься постоянно в строго индивидуальной, оптимизированной дозировке. Лечение обычно начинается с минимальных доз, с последующим медленным их повышением до достижения необходимого клинического эффекта. Быстрое наращивание дозы миорелаксантов и их передозировка могут на фоне уменьшения спастичности приводить к усилению выраженности парезов и ухудшению походки. По мере прогрессирования заболевания поддерживающую дозу миорелаксантов приходится постепенно поднимать. При НСП имеется положительный опыт интратекальных инфузий баклофена с помощью специальных дозирующих устройств, а также опыт использования локальных инъекций ботулинического токсина в спазмированные мышцы. У пациентов с НСП описаны единичные случаи спинальной эпидуральной электростимуляции, приводившей к уменьшению мышечного тонуса и заметному улучшению качества жизни (Гуща и др., 2015).
Важное место в лечении занимают различные физиотерапевтические процедуры, направленные на борьбу со спастичностью и контрактурами: электрофорез с миорелаксантами, парафин или озокерит, расслабляющий массаж. Рекомендуются постоянные занятия ЛФК. Рациональная антиспастическая терапия нередко дает возможность больному на протяжении длительного времени сохранять трудоспособность и активный образ жизни, чему способствует относительно благоприятное течение болезни при многих клинических формах НСП, особенно при изолированных фенотипах.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н., Абрамычева Н.Ю., Иванова-Смоленская И.А. Молекулярно-генетическая диагностика заболеваний нервной системы // Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей. В 3-х т. / под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танашян. Т. I. Современные технологии диагностики заболеваний нервной системы. М.: ООО «АТМО», 2015. С. 329-362.

2. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Новый механизм мутации у человека: экспансия тринуклеотидных повторов // Генетика. 1995. Т. 31. С. 1478-1489.

3. Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. Наследственные атаксии и параплегии. М.: МЕДпресс-информ, 2006.

Источник KingMed

4. Платонов Ф.А., Иллариошкин С.Н., Кононова С.К. и др. Спиноцеребеллярная атаксия первого типа в Якутии: распространенность и клинико-генетические сопоставления // Мед. генетика. 2004. №5. С. 242-248.

5. Ребриков Д.В., Коростин Д.О., Шубина Е.С., Ильинский В.В. (2014) NGS: высокопроизводительное секвенирование. М.: БИНОМ, 2014.

6. de Koning T.J., Jongbloed J.D., Sikkema-Raddatz B., Sinke R.J. Targeted next-generation sequencing panels for monogenetic disorders in clinical diagnostics: the opportunities and challenges // Expert Rev. Mol. Diagn. 2015. Vol. 15. P. 61-70.

7. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond // Lancet Neurol. 2010. Vol. 9. P. 885-894.

8. Fogel B.L., Lee H., Deignan J.L. Exome sequencing in the clinical diagnosis of sporadic or familial cerebellar ata-xia // JAMA Neurol. 2014. Vol. 71. P. 1237-1246.

9. Kara E., Tucci A., Manzoni C. et al. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia // Brain. 2016. Vol. 139. P. 1904-1918.

10. Klebe S., Stevanin G., Depienne C. Clinical and genetic heterogeneity in hereditary spastic paraplegias: from SPG1 to SPG72 and still counting // Rev. Neurol. 2015. Vol. 171. P. 505-530.

11. Lo Giudice T., Lombardi F., Santonelli F.M. et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms // Exp. Neurol. 2014. Vol. 261. P. 518-539.

12. Nemeth A.H., Kwasniewska A.C., Lose S. et al. Next generation sequencing for molecular diagnosis of neurological disorders using ataxias as a model // Brain. 2013. Vol. 136. P. 3106-3118.

13. Novarino G., Fenstermaker A.G., Zaki M.S. et al. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders // Science. 2014. Vol. 343. P. 506-511.

14. Pyle A., Smertenko T., Bargiela D. et al. Exome sequencing in undiagnosed inherited and sporadic ataxias // Brain. 2015. Vol. 138. P. 276-283.

15. Schule R., Wiethoff S., Martus P. et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinicogenetic lessons from 608 patients // Ann. Neurol. 2016. Vol. 79. P. 646-658.

16. Sun Y.M., Lu C., Wu Z.Y. Spinocerebellar ataxia: relationship between phenotype and genotype - a review // Clin. Genet. 2016. Vol. 90, N 4. P. 305-314 doi: 10.1111/ cge.12808.

17. Synofzik M., Smets K., Mallaret M. et al. SYNEI ataxia is a common recessive ataxia with major non-cerebellar features: a large scale multi-centre study // Brain. 2016. doi:10.1093/brain/aww079.

Источник KingMed

18. Xue Y., Ankala A., Wilcox W.R., Hegde M.R. Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing // Genet. Med. 2015. Vol. 17. P. 444-451.

21.4. ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЗГА С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА

И.В. Литвиненко, Н.В. Цыган

Дегенеративные заболевания мозга с преимущественным поражением белого вещества (лейкодистрофии/ лейкоэнцефалопатии) - наследственные прогрессирующие заболевания нервной системы, сопровождающиеся преимущественным поражением белого вещества ЦНС, а иногда и ПНС вследствие нарушенного синтеза миелина и/или его патологического распада.

Для лейкодистрофий характерно диффузное симметричное поражение белого вещества головного и спинного мозга. Ранее лейкодистрофии традиционно рассматривали в разделе «демиелинизирующие заболевания», однако совершенствование методов диагностики позволило установить, что это гетерогенная группа заболеваний, объединяющая болезни с разными молекулярными механизмами этиопатогене-за. Разрушение миелина при лейкодистрофии может быть обусловлено накоплением негидролизованных субстратов при дефекте ферментов или транспортных белков, поражением белков миелина или структурных белков нервной системы, роль которых в формировании миелиновых оболочек остается невыясненной.

Большинство лейкодистрофий наследуется аутосомно-рецессивно. Исключение составляют Х-сцепленная адренолейкодистрофия и болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, имеющие Х-сцепленное рецессивное наследование. При обоих заболеваниях возможны клинические проявления гетерозиготного носительства у женщин. Большинство случаев болезни Александера спорадические, хотя описаны немногочисленные семейные случаи.
Наиболее часто среди лейкодистрофий во взрослом возрасте дебютирует Х-сцепленная адренолейкоди-строфия.

21.4.1. Эпидемиология

Лейкодистрофии - панэтничные заболевания, кроме болезни Канавана, распространенной среди евреев ашкенази. Относительно часто обнаруживают метахроматическую лейкодистрофию (болезнь Шольца-Гринфилда) (рис. 21.3), болезнь Краббе (глобоидно-клеточную лейкодистрофию), Х-сцепленную адренолейкодистрофию и болезнь Пелицеуса-Мерцбахера (суданофильные лейкоди-строфии), болезнь Александера, остальные встречаются гораздо реже.

21.4.2. Этиология и патогенез

Различные лейкодистрофии обусловлены недостаточностью ферментов, участвующих в образовании отдельных компонентов миелина, нарушениями синтеза белков

миелина или нарушениями метаболических путей, взаимосвязь которых с метаболизмом миелина неизвестна.

Метахроматическую лейкодистрофию и болезнь Краббе относят к лизосомным болезням накопления, болезнь Канавана (спонгиозная дегенерация белого вещества) - к группе органических ацидурий, Х-сцепленную адренолейкодистрофию - к пероксисомным болезням накопления.

21.4.3. Болезнь Пелицеуса-Мерцбахера

Болезнь Пелицеуса-Мерцбахера - редкое Х-сцеп-ленное рецессивное медленно прогрессирующее заболевание, связанное с нарушением образования миелина.

Синонимы: диффузный семейный церебральный склероз, лейкодистрофия Мерцбахера-Пелицеуса.

Код по МКБ-10: G37.8. Другие уточненные демие-линизирующие болезни ЦНС.

21.4.3.1. КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от возраста дебюта различают несколько форм заболевания: врожденную, инфантильную, промежуточную и взрослую.

21.4.3.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание обусловлено мутацией гена протео-липидного белка (FLF-1). Ген *FLF-1* картирован на длинном плече хромосомы Xq22. Белок PLP-1 входит в состав цитоплазматической мембраны олиго-дендроцитов, обеспечивая формирование плотных контактов между цитоплазматическими мембранами во время образования миелиновой оболочки. При дефекте белка PLP-1 контакты между слоями миелина непрочные и быстро разрушаются. Мутации в этом гене также приводят к развитию Х-сцепленной параплегии типа 2.

21.4.3.3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Самая частая и наиболее изученная форма заболевания - инфантильная. Первые симптомы, обнаруживаемые с рождения, - ротаторный нистагм, мышечная гипотония, стридор, хореоатетоз, тремор головы и конечностей. В дальнейшем утрачиваются ранее приобретенные навыки, возникают задержка психомоторного развития, трансформация мышечной гипотонии в спастичность, мозжечковые расстройства, симптомокомплекс паркинсонизма, может развиваться нижний спастический парапарез. Течение заболевания медленно прогрессирующее, возможны длительные ремиссии.

Сроки дебюта взрослой формы - 20-30 лет. В клинической картине преобладают спастические парезы, нарушения координации, интеллектуальные нарушения. При

благоприятном течении взрослой формы болезни Пелицеуса-Мерцбахера необходимо проводить дифференциальную диагностику с РС.

21.4.3.4. ДИАГНОСТИКА

Инструментальные методы

При МРТ головного мозга выделяют три типа изменений:

• диффузное поражение белого вещества полушарий мозга и кортикоспинальных трактов;

• диффузное поражение белого вещества полушарий мозга без поражения кортикоспинальных трактов;

• неоднородные изменения в белом веществе полушарий мозга, придающие мозгу «тигроид-ный» вид.

Лабораторная диагностика

Основным методом подтверждения диагноза служит молекулярно-генетический. В 50-75% случаев обнаруживают дупликацию или делецию гена *FLF-1*, в 15-25% случаев - точковую мутацию гена.

Возможно проведение пренатальной ДНК-диагностики.

21.4.3.5. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Эффективных методов лечения не существует.

21.4.4. Болезнь Александера

Болезнь Александера - одна из редких форм лей-кодистрофий, характеризующаяся различным возрастом дебюта, макроцефалией и прогрессирующим течением. Тип наследования аутосомно-доминантный. Большинство случаев - спорадические. Синонимы: Розенталя болезнь, Розенталя лейкодистрофия.
Код по МКБ-10: G31.8. Другие уточненные дегенеративные болезни ЦНС.

21.4.4.1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют раннюю детскую, ювенильную и взрослую формы.

21.4.4.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание связано с мутациями гена, кодирующего белок GFAP (глиальный фибриллярный кислый белок). Ген картируется на коротком плече хромосомы 17 (17q21). Инфантильная и ювенильная

формы заболевания обусловлены мутациями *de novo.* Родители, как правило, не бывают носителями мутаций. Показано, что большинство мутаций происходит во

время сперматогенеза. Глиальный фибриллярный кислый белок необходим для нормального функционирования клеток астроглии. Гистологическое исследование позволяет обнаружить волокна Розенталя.

21.4.4.3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Ранняя детская форма обычно манифестирует в первые 2 года. Клиническая картина характеризуется макроцефалией, задержкой психического развития, спастическим тетрапарезом, эпилептическими припадками, реже хореоатетозом. Заболевание быстро прогрессирует, дети редко доживают до 5-6 лет.

Для ювенильной формы характерны наличие макроцефалии, бульбарно-псевдобульбарного синдрома, повышение мышечного тонуса по спастическому типу, преимущественно нижних конечностей, атаксия, снижение интеллекта, эпилептические приступы.

Взрослая форма проявляется прогрессирующей деменцией, пирамидным синдромом, мозжечковой атаксией, нарушениями сна.

21.4.4.4. ДИАГНОСТИКА

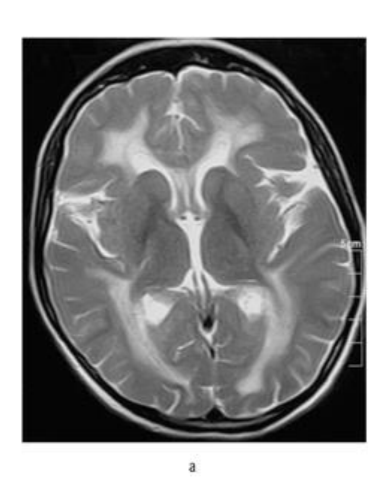
Инструментальные методы

При МРТ головного мозга выделено пять основных МР-критериев. При наличии четырех из пяти критериев болезнь Александера может быть заподозрена с большей долей вероятности:

• грубое изменение белого вещества в лобных отделах;

• наличие характерной «каймы» в перивентрику-лярных областях;

• наличие патологических очагов в области тала-муса и базальных ганглиев;



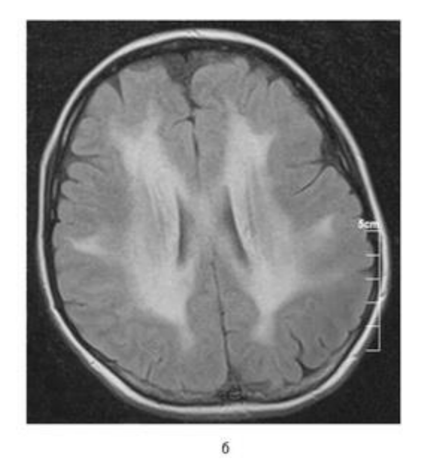


Рис. 21.3. Магнитно-резонансная томограмма (Т2-взвешенные изображения) головного мозга пациента с метахроматической лейко-дистрофией: а - Т2-взвешенное изображение; б - FLAIR

• поражение ствола мозга с вовлечением среднего мозга;

• накопление контрастного вещества в вышеперечисленных структурах.

Лабораторная диагностика

Основным методом подтверждения диагноза служит ДНК-диагностика. У 95% пациентов находят мутации в гене *GFAP*.

Возможно проведение пренатальной ДНК-диагностик и.

21.4.4.5. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Лечение симптоматическое.

21.4.5. Другие лейкодистрофии/ лейкоэнцефалопатии

В последнее время в связи с открытием новых технологий (МРТ, МР-спектроскопия) возрастает количество заболеваний, сопровождающихся сходной клинико-нейрорадиологической картиной с известными лейкодистрофиями. Краткая клиническая характеристика наиболее изученных заболеваний из этой группы приведена в табл. 21.9.

К наследственным дегенеративным заболеваниям мозга с преимущественным поражением белого вещества также относят метаболические энцефалопатии (в том числе митохондриальную энцефаломиопатию с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами - синдром MELAS), описанные в главе 24, к приобретенным дегенеративным заболеваниям мозга с преимущественным поражением белого вещества - ПМЛ.

21.4.5.1. ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНАЯ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

ПМЛ - это редкое прогрессирующее демиели-низирующее заболевание ЦНС, возникающее почти исключительно на фоне иммунодефицитного состояния при реактивации существующего в латентном состоянии JC-вируса. Синоним: прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.

Код по МКБ-10: A81.2. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.

Эпидемиология

Первые случаи ПМЛ были описаны при лимфопро-лиферативных заболеваниях (хроническом лимфолейкозе, лимфомах) в 1950-х гг. В 1990-х гг. в связи с ростом заболеваемости ВИЧ-инфекцией заболеваемость ПМЛ выросла в 5 раз.

В 2000-х гг. чаще стали регистрировать случаи ПМЛ у пациентов с аутоиммунными заболеваниями (в том числе РС), онкологическими заболеваниями, после трансплантации органов, при применении иммуносупрессивной терапии (в том числе моноклональных антител, включая ритуксимаб, натализумаб, эфализумаб).

Источник KingMed

Этиология и патогенез

Вирусная этиология ПМЛ была установлена в 1971 г., когда из ткани мозга пациента John Cunningham был выделен вирус, относящийся к роду полиомавирусов и впоследствии получивший название по инициалам пациента - JC-вирус. Асимптомное инфицирование происходит в ранний период жизни. У детей старше 11 лет в крови выявляются специфические антитела к JC-вирусу в 50% случаев, у лиц старше 30 лет - в 80%. Заболевание дебютирует преимущественно у лиц старшего и пожилого возраста. На фоне иммунодефицита происходит реактивация JC-вируса, который при попадании в ЦНС повреждает олиго-дендроциты и в меньшей степени астроциты, что в сочетании с умеренно выраженным аутоиммунным компонентом приводит к массивной демиелинизации мозговой ткани в отсутствие активного воспалительного процесса.

Таблица 21.9. Лейкодистрофии/лейкоэнцефалопатии, манифестирующие в детском возрасте

Заболевание	Клиническая характеристика	КТ/МРТ головного мозга	Ген/гены, тип наследования
Лейкоэнцефалопатия с макроцефалией и образованием субкортикальных кист	Дебют заболевания в 2-10 лет. Макроцефалия, атаксия, спастический тетрапарез, эпилептические приступы, снижение интеллекта в поздних стадиях, медленное прогрессирование заболевания	Демиелинизация с образованием кист в височных и лобно-теменных областях с относительной сохранностью коры головного мозга	*MLC1* (22qter), ауто-сомно-рецессивный тип наследования
Лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом или лейкодистрофия с исчезающим белым веществом	Дебют заболевания в 1,5-5 лет. Провоцирующие факторы - ЧМТ легкой степени и инфекция, приводящие к развитию коматозных состояний. Атаксия, диплегия. Медленное прогрессирование заболевания	Диффузная лейкоэнцефалопа-тия полушарий большого мозга с относительной сохранностью коры	*ЕЯ2В1, E№2B2, E^2B3, E^2B4, E№2B5* (2p23.3, Chr.1, 14q24, Chr.12, 3q27), аутосомно-рецес-сивный тип наследования
Синдром Экарди-Гутьереса 1 (семейная энцефалопатия с кальцификацией базальных ганглиев и хроническим лимфо-цитозом в ликворе)	Дебют заболевания в раннем возрасте. Задержка психомоторного развития, судороги, резистентные к антиэпилептической терапии, спастический тетрапарез, вторичная микроцефалия, нарушение зрения, хронический лимфоцитоз и повышение содержания белка в ликворе	Диффузная кортикальная атрофия, атрофическая вентрику-ломегалия, гипоплазия задней черепной ямки, единичные или множественные кальцинаты в коре головного мозга, базаль-ных ганглиях, мозжечке	*kGS1* (3p21), ауто-сомно-рецессивный тип наследования

Клиническая картина

Заболевание характеризуется подострым развитием очаговой неврологической (гемипарез, афазия, атаксия, гемианопсия, реже - стволовые и мозжечковые нарушения) и психопатологической симптоматики, ведущий синдром - раннее развитие деменции. В большинстве случаев характерно отсутствие общеинфекционных, общемозговых и менингеальных симптомов. Течение обычно

хроническое или прогрессирующее, летальный исход может наступить в течение 6-12 мес.

Диагностика

МР-картина характеризуется мультифокальными очагами высокой интенсивности сигнала с нечеткими границами на Т2-взвешенных изображениях в подкорковом белом веществе, преимущественно в теменных и затылочных долях. В 5-15% случаев отмечается контрастирование по периферии очагов. По мере прогрессирования процесса появляются сливные очаги. Спинной мозг поражается редко.
Диагностика ПМЛ основывается на клинических проявлениях заболевания, данных МРТ, результатах исследования ликвора и ткани мозга на наличие JC-вируса. Вероятный диагноз может быть установлен при наличии характерных клинических и нейровизу-ализационных проявлений при отсутствии JC-вируса в ликворе и ткани мозга. При выявлении jC-вируса в ликворе устанавливается лабораторно подтвержденный диагноз, в ткани мозга - гистологически подтвержденный диагноз.

Наибольшие диагностические трудности возникают при СПИДе, так как клиническая и МР-картина схожи при ПМЛ и ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии. Дифференциальную диагностику необходимо проводить также со спонгиморфной лейкоэнцефалопатией, митохондриальной лейкоэнцефалопатией, поствакцинальным и инфекционным (цитомегаловирусной, ток-соплазменной, грибковой этиологии) энцефалитом, опухолевым поражением головного мозга.

Профилактика и лечение

В настоящее время не существует профилактики и специфической противовирусной терапии для лечения при реактивации JC-вируса. Наиболее эффективным способом патогенетического лечения является восстановление клеточного иммунитета в результате уменьшения дозы либо отмены иммуносупрессивной терапии, проведение плазмафереза. В остальном лечение симптоматическое.

21.5. БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ

М.Н. Захарова, Л.В. Брылев, И.А. Авдюнина, Е.В. Лысогорская, А.А. Воробьева, М.В. Иванова, А.В. Червяков, А.В. Васильев, И.С. Бакулин

БАС - нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся гибелью центральных и периферических мотонейронов и проявляющееся атрофиями скелетных мышц, фасцикуляциями, спастичностью, гиперрефлексией и патологическими пирамидными

знаками при отсутствии глазодвигательных и тазовых нарушений; характерно неуклонное прогрессирующее течение, приводящее к летальному исходу.

Код по МКБ-10: G12.2. Болезнь двигательного нейрона: семейная болезнь двигательного нейрона, боковой амиотрофический склероз; первичный боковой склероз; прогрессирующий бульбарный паралич; прогрессирующая мышечная атрофия.

21.5.1. Эпидемиология

Заболеваемость спорадической формой БАС в мире в среднем составляет 0,2-2,4 случая на 100 000 населения в год, распространенность - 0,8-7,3 на 100 000 населения. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших при всех формах БАС составляет 1,5:1, после 65 лет оно выравнивается. Возраст начала болезни - 20-80 лет (чаще всего - 50-65 лет). В 90% случаев БАС является спорадическим; БАС с бульбарным дебютом выявляют в 10-28%, с шейным - в 20-44%, с грудным - в 2-3,5%, с диффузным - в 1-9% случаев. Прогрессирующую мышечную атрофию выявляют в 2,4-8%; первичный боковой склероз - в 2-3,7% случаев. В 10% БАС является семейным (при наличии более чем одного случая БАС в рамках одной семьи) или наследственным (единственный установленный случай в семье при наличии у пациента каузативной мутации). Приблизительно 25% случаев семейной формы БАС и 5-7% случаев спорадической формы связаны с мутациями гена медь-цинк-зависимой супероксиддисмутазы *(SOD1)*. В 32% случаях семейной формы БАС генетическая причина остается неизвестной. Данные о заболеваемости и распространенности БАС в Российской Федерации отсутствуют. Согласно отдельным эпидемиологическим исследованиям, в России заболеваемость БАС составляет 2,5-2,9 на 100 000 населения.

21.5.2. Этиология и патогенез

В настоящее время доказано, что БАС является мультифакториальным заболеванием, в развитии которого играют роль как экзогенные факторы, так и генетические.

Эпидемиологические исследования последних лет убедительно доказывают значение токсических факторов у определенной группы больных БАС. Например, среди офицеров и солдат армии США - участников активных боевых действий в войне в Ираке заболеваемость в 2,5 раза выше, чем в общей популяции. На роль повторных

травм, высоких физических нагрузок указывает высокая заболеваемость среди спортсменов, особенно футболистов, летчиков.

В единичных случаях БАС доказана наследственная природа заболевания, при этом число генов, участвующих в инициировании патологического процесса, неуклонно возрастает. Широко обсуждается и роль нейротропных вирусов (энтеровирусов, ретрови-русов) в этиологии БАС. Мультифакториальная природа заболевания объясняет отсутствие в настоящее время специфической этиотропной терапии при БАС. Экзогенный или эндогенный фактор инициирует развитие целого каскада патологических реакций, приводящих к гибели мотонейрона. К ним относятся: экзайтотоксичность, окислительный стресс, митохон-дриальная дисфункция и нарушение Ca^{2+} гомеостаза, конформационные изменения белков и их агрегирование, дисбаланс протеолитической системы, нарушение функции белков цитоскелета и аксонального транспорта, дефицит нейротрофических факторов, активация микроглии и др.

21.5.3. Генетика

К настоящему времени отсутствует однозначная концепция, объясняющая природу БАС. Согласно современным представлением, данное заболевание можно отнести к группе мультифакторных болезней. Общая модель причин возникновения таких заболеваний включает взаимодействие генетических (гены предрасположенности и генетический фон), эпигенетических, средовых (семейных и популяционных) и стохастических (случайных) факторов.

В подавляющем большинстве случаев БАС является спорадическим заболеванием, и лишь 5-10% пациентов имеют семейный анамнез БАС. При этом развитие заболевания связывают с мутациями в одном из описанных к настоящему времени генетических локусов. Однако даже в случае спорадической формы заболевания велика роль совокупного или модифицирующего действия множества генов на риск развития заболевания, его клинические особенности и фено-типические проявления. В связи с этим генетические исследования БАС широко проводятся во всем мире. Данные исследования позволяют уточнить патогенетические механизмы развития заболевания и определить круг потенциальных объектов для разработки клеточной и генной терапии БАС.

К настоящему времени описан 21 генетический локус, ассоциированный с развитием семейных (как правило, аутосомно-доминантных) случаев БАС (табл. 21.10), а также выявлено более 10 генов, кодирующих известные белки, участвующие в патогенетических каскадах при БАС. Мутации в данных локусах обусловливают преимущественно развитие семейной формы заболевания и встречаются с небольшой частотой в различных популяциях мира. Несмотря на описание большого числа генетических локусов, мутации в которых приводят к развитию заболевания, в

настоящее время основными в патогенезе БАС считаются повреждения в трех генах - *SOD1, TARDBP, C9orf72*.

SOD1 явился первым геном, ассоциированным с БАС (локус ALS1, MIM # 105400). Описание мутаций в гене *SOD1* при БАС сыграло большую роль в понимании патогенеза данного заболевания. Данный ген кодирует фермент Cu/Zn-супероксиддисмутазу (СОД1) - ключевой участник патогенеза БАС. СОД1 является ферментом антиоксидантной защиты и ответственен за детоксикацию супероксидных ради-

Таблица 21.10. Описанные генетические локусы при боковом амиотрофическом склерозе

Локус	**Ген**	**Название гена**	**Положение**
ALS1	*SOD1*	Медь-цинк-содержащая супероксиддисмутаза	21q22.11
ALS2	*ALS2*	Алсин	2q33.2
ALS3	Не идентифицирован	Не идентифицирован	18q21
ALS4	*SETX*	Сенатаксин	9q34.13
ALS5	*SPAST*	Спастин	2p24
ALS6	*FUS*	Связанный со злокачественной липосаркомой	16p11.2
ALS7	Не идентифицирован	Не идентифицирован	20p13
ALS8	*VAPB*	Везикуло-ассоциированный мембранный белок	20q13.33
ALS9	*ANG*	Ангиогенин	14q11.1
ALS10	*TARDBP*	TAR-ДНК-связывающий белок	1p36.22
ALS11	*FIG4*	SAC-домен-содержащий белок	6q21
ALS12	*OPTN*	Оптиневрин	10p13
ALS13	*ATXN2*	Атаксин-2	12q23-q24.1
ALS14	*VCP*	Валозин-содержащий белок	9p13
ALS15	*UBQLN2*	Убиквилин-2	Xp11.21
ALS16	*SIGMAR1*	Неопиоидный внутриклеточный рецептор сигма-1	9p13
ALS17	*CHMP2B*	Хроматин-модифицирующий белок 2В	3p11.2
ALS18	*PFN1*	Профилин-1	17p13.3
ALS19	*ERBB4*	V-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 4	2q33.3-q34
ALS20	*HNRNPA1*	Гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин А1	12q13.1
ALS21	*MATR3*	Матрин-3	5q31.2
ALS-FTD2	*CHCHD10*	Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 10	22q11.23
ALS-FTD1	*C9orf72*	Chromosome 9 open reading frame 72	9p21.2

калов и превращение их в молекулы кислорода и перекись водорода. К настоящему времени описано свыше 160 мутаций в гене *SOD1*, подавляющее большинство которых является аутосомно-доминантны-ми. Патогенетическая значимость многих мутаций доказана исследованиями на лабораторных животных и культурах клеток, а также при сегрегационном анализе в процессе обследования кровных родственников пациентов с семейной формой БАС.

Мутации в гене *SOD1*, по данным зарубежных исследователей, обусловливают около 20-30% семейных случаев и 5-7% спорадических случаев БАС.

Заинтересованность генов *TARDBP* и *C9orf72* при БАС отражает новую концепцию развития данного заболевания, связанную с нарушениями метаболизма РНК. Мутации в гене *TARDBP*обусловливают порядка 3-4% случаев семейного БАС и 1,5% случаев спорадического БАС.
Частота встречаемости мутации в гене *C9orf72* среди семейных случаев БАС составляет 3-46% и при спорадических - 0,4-21%, в зависимости от популяции.

В нашей стране были проведены единичные исследования на небольших выборках пациентов, посвященные вкладу генетических факторов в развитие БАС. По результатам одного из исследований, мутации в гене *SOD1* были выявлены в 5,8% случаев (2 мутации у 3 неродственных пациентов из 51 обследованного лица).

Было проведено также одно исследование на сравнительно большой когорте пациентов, включающее 208 больных, в том числе 9 пациентов, страдающих семейным БАС, из 8 неродственных семей. По его результатам, частота мутаций в гене *SOD1* составила 6,7%. При этом в исследуемой группе пациентов частота кодирующих мутаций в гене *SOD1* для семейных случаев заболевания составила 50% (4 семьи из 8). Частота кодирующих мутаций в исследуемом гене при спорадической форме заболевания составила в данной выборке больных 3%. По результатам этого же исследования с участием российских пациентов, патогенетически значимых мутаций в гене*TARDBP* группе выявлено не было.

Таким образом, большинство наследуемых случаев БАС в российской популяции пациентов связано с мутациями в гене *SOD1*. Этот факт иллюстрирует необходимость скринингового обследования кровных родственников больных БАС на наличие мутаций в гене *SOD1* в случае выясненного семейного анамнеза заболевания.

21.5.4. Клинические формы

У больных с **шейно-грудной формой** в классическом варианте заболевание начинается с формирования асимметричного верхнего вялого парапареза в сочетании с гиперрефлексией и патологическими пирамидными знаками. Одновременно с этим развивается асимметричный нижний спастический парапарез с гиперрефлексией и патологическими пирамидными знаками, отчетливое формирование которого завершается позже верхнего вялого парапа-реза. Диссоциация в выраженности неврологического дефицита в верхних и нижних конечностях отсутствует. Позднее присоединяется сочетание бульбарного и псевдобульбарного синдромов, и еще позже становятся отчетливыми амиотрофии нижних конечностей с преобладанием в разгибательной группе мышц.

При прогрессировании заболевания развивается выраженная инспираторная одышка и нарастание дыхательной недостаточности за счет поражения диафрагмы и вспомогательной дыхательной мускулатуры.

У больных с **пояснично-крестцовой формой** в классическом варианте начинается с формирования асимметричного нижнего вялого парапареза с гиперрефлексией и патологическими пирамидными знаками, преобладающего в разгибателях. Одновременно с этим развивается асимметричный верхний парапарез с амиотрофиями (преобладающими в дистальных мышцах и разгибателях), умеренным повышением мышечного тонуса, гиперрефлексией и патологическими пирамидными знаками. Отчетливое формирование верхнего парапареза завершается позже, чем нижнего парапареза. Обычно имеет место диссоциация в выраженности неврологического дефицита в верхних и нижних конечностях. К моменту развития нижней вялой параплегии больные в течение различного времени сохраняют способность пользоваться руками. Позднее присоединяется сочетание бульбар-ного и псевдобульбарного синдромов.

У больных с **бульбарной формой** в классическом варианте заболевание начинается с развития дизартрии, назофонии и дисфагии, атрофии и фибрилляций языка, одноили двустороннего пареза мягкого нёба с оживлением нижнечелюстного рефлекса и появлением рефлексов орального автоматизма. В дальнейшем развивается верхний вялый асимметричный парапа-рез с атрофиями преимущественно в проксимальных мышцах и разгибателях, гиперрефлексией и патологическими пирамидными знаками. Затем присоединяется нижний спастический асимметричный парапарез с гиперрефлексией и патологическими пирамидными знаками. Отмечается выраженная потеря массы тела, которая усугубляется дисфагией. Дыхательные нарушения присоединяются на разных стадиях болезни.
У больных с **первично-генерализованной формой** заболевание начинается с развития вялого асимметричного тетрапареза, в ряде случаев с ранним угасанием сухожильных рефлексов без четких патологических пирамидных знаков. Одновременно развивается преимущественно бульбарный синдром в виде дисфонии без носового оттенка голоса и дисфа-гии с нечеткими рефлексами орального автоматизма. Развивается выраженные утомление, инспираторная одышка за счет одновременного вовлечения в патологический процесс вспомогательной дыхательной мускулатуры и диафрагмы, а также выраженная потеря массы тела до развития дисфагии.

21.5.5. Диагностика

Согласно международным критериям El Escorial (1998) для постановки диагноза БАС необходимо наличие: (1) признаков поражения периферического мотонейрона по клиническим, электрофизиологическим и патоморфологическим данным, (2) признаков поражения центрального мотонейрона по клиническим данным, а также (3) прогрессирующего распространения симптомов в пределах одной или нескольких областей иннервации, что выявляют при наблюдении за больным. Наряду с этим, чтобы поставить диагноз болезни двигательного нейрона (БАС), необходимо: (1)

отсутствие электрофизиологических и патологических признаков другого заболевания, которые могли бы объяснить дегенерацию центральных и периферических мотонейронов, а также (2) данных нейровизуа-лизации о наличии других заболеваний, которые могли бы объяснить клинические и электрофизиологические признаки. В табл. 21.11 приведены признаки поражения центрального и периферического мотонейронов в четырех отделах ЦНС, сочетание которых следует учитывать при клиническом обследовании пациента, чтобы установить категорию болезни двигательного нейрона согласно градации диагностической достоверности. Диагностические категории БАС приведены в табл. 21.12.

21.5.5.1. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нейрофизиологические исследования

Игольчатую ЭМГ при БАС проводят для того, чтобы: (1) подтвердить вовлечение периферических

Таблица 21.11. Признаки поражения центральных и периферических мотонейронов в четырех отделах центральной нервной системы

	Ствол головного мозга	**Шейный отдел спинного мозга**	**Грудной отдел спинного мозга**	**Пояснично-крестцовый отдел спинного мозга**
Признаки поражения периферического мотонейрона (парезы, атрофии, фасцикуляции)	Жевательная и мимическая мускулатура, мягкое нёбо, язык, мышцы гортани и глотки	Мышцы шеи, рук, диафрагма	Мышцы спины и живота, утрата брюшных рефлексов	Мышцы спины, живота, ног
Признаки поражения центрального мотонейрона (спа-стичность, гиперрефлексия, пирамидные знаки)	Усиление нижнечелюстного рефлекса, насильственный смех и плач, рефлексы орального автоматизма, тризм, ларинго-спазм	Спастичность, гиперрефлексия или сохранные рефлексы в атрофированной конечности, патологические пирамидные знаки (сгибательные кистевые и разгибательные стопные), клонусы стоп, утрата брюшных рефлексов, защитные рефлексы спинального автоматизма*		

* Утрата брюшных рефлексов рассматривается как признак поражения периферических мотонейронов при поясничном и грудном дебютах заболевания, а также при шейном и бульбарном дебютах в поздних стадиях как признак поражения центральных мотонейронов (для болезни двигательного нейрона при дебютах на этих уровнях характерна длительная сохранность брюшных рефлексов).

Таблица 21.12. Диагностические критерии и категории бокового амиотрофического склероза

Диагностические категории	**Требования**
Достоверный БАС	Признаки поражения ПМН и ЦМН в трех отделах ЦНС из четырех возможных (ствол головного мозга, шейный, грудной и поясничный отделы спинного мозга)
Клинически достоверный семейный лабо-раторно подтвержденный БАС	Признаки поражения ПМН и ЦМН в одном отделе ЦНС и лабораторно подтвержденная генетическая мутация, ассоциированная с БАС

Вероятный БАС	Признаки поражения ПМН и ЦМН в двух отделах - некоторые признаки поражения ЦМН ростральнее (выше) признаков поражения ПМН
Возможный, лабораторно подтвержденный БАС	Признаки поражения ПМН и ЦМН в одном отделе ЦНС или лабораторно подтвержденные признаки поражения ЦМН в одном либо нескольких отделах и признаки острой денервации по данным ЭМГ в двух и более мышцах в двух и более конечностях
Возможный БАС	Признаки поражения ПМН и ЦМН в одном отделе ЦНС

Примечание. ПМН - периферический мотонейрон; ЦМН - центральный мотонейрон.

мотонейронов в наиболее пораженных мышцах и нервах; (2) выявить электрофизиологические признаки поражения периферических мотонейронов в клинически менее пораженных или незаинтересованных мышцах и нервах; а стимуляционную ЭМГ проводят для исключения другого патологического процесса. Чтобы подтвердить поражение центральных мотонейронов, необходимо провести ТМС.

• При игольчатой ЭМГ для диагностики БАС необходимо выявить признаки острой и хронической денервации или текущего ДРП. Признаки острой денервации - ПФ и ПОВ; признаки хронической денервации - наличие ПДЕ с повышенными длительностью, полифазией и, как правило, амплитудой; снижение паттерна рекрутирования ДЕ в пределах 10-20 Гц, но не ниже, за исключением случаев, когда присутствует выраженный центральный компонент пареза; наличие нестабильных ПДЕ (к последним в том числе относятся ПДЕ «демиелинизирующего типа» с повышенной длительностью, полифазией, но не амплитудой). Таким образом, чтобы диагностировать поражение периферических мотонейронов, необходима комбинация признаков, характерных для острой и хронической денервации, которая может быть представлена в разных пропорциях в различных мышцах в зависимости от близости к первичному уровню сегментарного поражения, а также от проксимальной или дистальной локализации мышцы. Весьма характерным электрофизиологическим признаком болезни двигательного нейрона являются потенциалы фасцикуляций, в особенности если они имеют увеличенные длительность и полифазию и регистрируются в мышцах, в которых присутствует комбинация признаков острой и хронической денервации. Количественное распределение фасцикуляций в различных мышцах варьирует. Следует помнить об относительной специфичности фасцикуляций. Потенциалы фасцикуляций с нормальными характеристиками возникают у здоровых людей («доброкачественные фасци-куляции»), а потенциалы фасцикуляций с патологическими характеристиками регистрируются и при других нервно-мышечных заболеваниях.

• Стимуляционная ЭМГ в начальных стадиях БАС либо не выявляет патологии, либо выявляет минимальную патологию в проекции первичного уровня сегментарного поражения. При исследовании СРВ по двигательным волокнам нервов при БАС иногда выявляют ее снижение не более чем на 30% от нормы, при этом параметры М-ответа

не меняются. СРВ по чувствительным волокнам грубо пораженных периферических нервов не меняется, как и амплитуда потенциала действия чувствительного нерва (если у больного нет сопутствующей сенсорной ПНП). В протокол стимуляционной ЭМГ входит обследование двух нервов на верхней конечности (двигательных и чувствительных волокон) и трех нервов на нижней конечностей (двух двигательных и одного чувствительного) с наиболее пораженной стороны. На менее пораженной стороне можно обследовать по одному нерву на руке и ноге.

К признакам, не характерным для БАС, по данным стимуляционной ЭМГ, относят:

• наличие блоков проведения (то есть снижение амплитуды проксимального М-ответа более чем на 25% и длительности более 15% от таковых дистального ответа - полный блок либо снижение амплитуды проксимального ответа более 50% в сочетании с длительностью более 115% таковой дистального М-ответа - частичный блок);
• снижение СРВ по двигательным волокнам более чем на 30% и увеличение дистальной латентно-сти более чем на 30%;

• увеличение диапазона распределения F-ответов и латентности Н-рефлекса более чем на 30%;

• декремент М-ответа, превышающий 20% при ритмической стимуляции нервов;

• нормальный паттерн интерференционной ЭМГ в мышце с наличием пареза.

Для подтверждения поражения верхнего мотонейрона при БАС используется ТМС. ТМС при БАС может использоваться для (1) выявления субклинических признаков поражения верхнего мотонейрона; (2) проведения дифференциального диагноза с целым рядом клинически сходных заболеваний - шейной миелопатией, спинальными амиотрофиями, заболеваниями ПНС, нервно-мышечного синапса и мышц. Чрезвычайно важным также представляется возможность регистрации с помощью ТМС изменений на самых ранних (включая доклинические) стадиях развития заболевания. Использование различных методов ТМС позволяет реклассифицировать до 88% пациентов с категорией «возможный БАС» в категорию «вероятный/достоверный БАС» и ускорить постановку диагноза в среднем на 8 мес. Однако важно отметить, что в настоящее время не существует общепринятых критериев диагностики поражения верхнего мотонейрона при БАС с помощью ТМС и данный метод не включен в диагностические критерии БАС.

Изменения параметров ТМС при БАС могут быть разделены на две категории, имеющие различные патофизиологические основы формирования и преобладающие на разных стадиях болезни.

1. Признаки гипервозбудимости моторной коры: снижение пассивного порога вызванного моторного ответа (ВМО), увеличение амплитуды ВМО (на ранних стадиях заболевания), снижение эффективности внутрикоркового торможения при стимуляции

парными стимулами, уменьшение периода молчания. Наиболее вероятными механизмами развития указанных изменений являются развитие глутаматобусловленной экс-айтотоксичности и снижение эффективности тормозной нейротрансмиссии в неокортексе.
2. Признаки поражения моторной коры и кортико-спинальных трактов: увеличение порога ВМО, времени центрального моторного проведения и латентности ВМО, нарушение проведения при тройной стимуляции, снижение амплитуды ВМО. Механизм развития данных изменений - дегенерация корковых мотонейронов и пирамидных путей.

На ранних стадиях заболевания при проведении ТМС может быть выявлено снижение порога и увеличение амплитуды ВМО, однако в большинстве случаев, особенно при обследовании пациентов на развернутых стадиях заболевания при генерализации патологического процесса, наблюдается увеличение порога и снижение амплитуды ВМО. В части случаев ВМО может не регистрироваться даже при применении стимула максимальной интенсивности.

В большинстве случаев при БАС выявляется увеличение времени центрального моторного проведения. Чувствительность измерения времени центрального моторного проведения может быть увеличена при регистрации ВМО с орофациальной мускулатуры, а не мышц конечностей. Кроме того, при БАС более информативно исследование мышц группы thenar, чем hypothenar, что связано с их более ранним и выраженным поражением и клинически известно как синдром «расщепленной руки». Чувствительность выявления поражения кортикоспинального тракта также может быть увеличена при использовании методики тройной стимуляции. Оценка времени центрального моторного проведения может использоваться для проведения дифференциального диагноза БАС с мие-лопатией, что имеет большое практическое значение, поскольку 4-17% пациентов с БАС подвергаются необоснованным хирургическим вмешательствам по поводу предполагаемой миелопатии. Учитывая, что при спондилогенной миелопатии никогда не поражаются верхние сегменты спинного мозга и ствол мозга, увеличение времени центрального моторного проведения и снижение амплитуды ВМО при регистрации с *m. trapezius, m. masseter, m. sternocleidomastoideus* или мышц языка позволяют достаточно надежно исключить роль вертеброгенной патологии.

В настоящее время большой интерес вызывает использование для диагностики БАС такого показателя, как внутрикорковое торможение при стимуляции парными стимулами. При БАС наблюдается снижение эффективности коротколатентного вну-трикоркового торможения (SICI, от англ. - short-interval intracortical inhibition). Другим часто выявляемым признаком гипервозбудимости моторной коры при БАС является уменьшение периода молчания. Гипервозбудимость моторной коры является достаточно специфичным (97%) признаком БАС и не выявляется при других

заболеваниях двигательной системы, связанных с поражением мотонейронов спинного мозга, корешков, периферических нервов, нервно-мышечного синапса и мышц.

Особенно большое значение ТМС имеет при обследовании пациентов, не имеющих клинических признаков поражения верхнего мотонейрона. В 27-50% таких случаев проведение ТМС позволяет выявить признаки поражения верхнего мотонейрона в виде увеличения времени центрального моторного проведения, порога ВМО, снижения амплитуды ВМО, нарушения внутрикоркового торможения.

Нейровизуализация

МРТ головного и спинного мозга необходимы для дифференциальной диагностики БАС с потенциально излечимыми и/или имеющими доброкачественный прогноз заболеваниями.

При МРТ головного и спинного мозга у больных БАС в 17-67% случаев выявляют признаки дегенерации пирамидных трактов, что более характерно для классического и пирамидного вариантов БАС. К другим признакам относят атрофию моторной коры головного мозга. У больных с клинически достоверным БАС и наличием бульбарного и/или псевдобульбарного синдромов роль нейровизуализации не существенна.

21.5.5.2. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Единственный лабораторный метод, позволяющий подтвердить диагноз БАС, - молекулярно-генети-ческий анализ. Наличие мутации в гене, ассоциированном с БАС у больного с семейным анамнезом и клиническими проявлениями БАС позволяет отнести его в высокодостоверную диагностическую категорию «клинически достоверного лабораторно подтвержденного БАС». Других специфических лабораторных показателей при БАС не существует.

21.5.6. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика БАС проводится с различными БАС-подобными синдромами.

1. Наследственные заболевания (спинальные ами-отрофии позднего возраста, бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди, ферментопатии: дефицит гексозаминидазы А).

2. Паранеопластические синдромы (рак легкого, яичников).

3. Эндокринопатии (гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз).

4. Инфекционные заболевания (HIV-1, HTLV-1, бруцеллез, эпидемический энцефалит и др.).

5. Лимфопролиферативные заболевания (макро-глобулинемия Вальденстрема, хронический лимфолейкоз, лимфомы).

6. Мультифокальная двигательная нейропатия с блоками проведения.

7. Спондилогенная шейная миелопатия.

8. Сосудистые заболевания (васкулопатии).

9. Экзогенные интоксикации (свинец, ртуть, таллий, мышьяк, марганец, алюминий, пестициды, растительные токсины).

10. Воздействие физических факторов (электрический ток, радиация).

11. Сирингомиелия.

21.5.7. Лечение

21.5.7.1. ЦЕЛИ ТЕРАПИИ

• Замедлить прогрессирование болезни и продлить период заболевания, при котором больной не нуждается в постоянном постороннем уходе.

• Уменьшить выраженность отдельных симптомов болезни и поддерживать стабильный уровень качества жизни.

21.5.7.2. ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

• Первичное обследование.
• Проведение чрескожной эндоскопической гастростомии.

• Оценка выраженности дыхательных нарушений, обоснование необходимости респираторной поддержки, подбор настроек аппарата для вентиляции.

21.5.7.3. ЭТИКО-ДЕОНТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ БОКОВЫМ АМИОТРОФИЧЕСКИМ СКЛЕРОЗОМ

Диагноз БАС пациенту можно сообщить лишь после тщательного обследования, которое не всегда бывает однократным. Иногда необходимо повторное проведение ЭМГ. Согласно Хельсинкской конвенции по биоэтике (1997), врачи должны извещать больных с неизлечимыми заболеваниями о диагнозе, который требует принятия решений, связанных с приближающейся смертью. О диагнозе БАС следует сообщать в деликатной форме, подчеркивая при этом вариабельность прогрессирования болезни. Известны случаи крайне медленного прогрессирования (при гомозиготном носительстве мутации D90A) и в единичных спорадических случаях. Следует помнить о том, что 7% больных живут дольше 60 мес. Неврологу необходимо установить тесный контакт с больным и его семьей и сообщить диагноз в присутствии родных и близких, в спокойной, комфортной для больного обстановке, без спешки. На вопросы пациента

следует отвечать, предугадывая его эмоциональную реакцию. Нельзя говорить пациенту, что ему ничем нельзя помочь. Напротив, следует убедить его наблюдаться у невролога или в специализированном центре каждые 3-6 мес. Необходимо акцентировать внимание на том, что отдельные симптомы хорошо поддаются лечению.

21.5.7.4. СОЦИАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА И ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЙ ПРИ БОКОВОМ АМИОТРОФИЧЕСКОМ СКЛЕРОЗЕ

По мере прогрессирования симптомов БАС увеличивается обездвиженность и беспомощность пациента, прогрессируют нарушения речи, что может затруднять общение с пациентом и даже полностью ограничить его коммуникацию, способствовать его социальной изоляции и появлению трудностей во взаимоотношении с семьей и медицинскими работниками.
Поскольку с течением времени симптомы БАС неуклонно прогрессируют, на каждой из стадий болезни существует необходимость принятия сложных решений относительно способов коррекции симптомов болезни в первую очередь о необходимости и способах нутриционной поддержки (использования зонда или чрескожной гастростомы), использования вспомогательной вентиляции, лекарственного и нелекарственного снятия симптомов. Своевременное принятие или неприятие данных решений влияет не только на качество, но и на продолжительность жизни пациента. Учитывая определенную тяжесть состояния каждого пациента, его индивидуальный предшествующий опыт и собственное понимание приемлемого качества жизни, не существует единого «правильного» решения и универсальных рекомендаций. Процесс принятия таких решений всегда бывает непростым и требует вовлечения пациента, медицинского персонала (врачей и ухаживающих лиц) и родственников больного.

Таким образом, важнейшим условием для определения тактики ведения больного является информированность пациента о природе и прогнозе своего заболевания. Это утверждение опирается на права пациента, закрепленные ФЗ РФ от 21.10.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Основной целью информирования о диагнозе является защита автономии больного в условиях его зависимости от других лиц. То есть предварительное выяснение предпочтений пациента или получение его согласия на медицинские манипуляции в ситуациях, когда вследствие тяжести состояния и выраженных трудностей при коммуникации согласие больного уже не может быть получено и пациент полностью зависим от решений посторонних лиц. Как показали исследования качества жизни больных БАС, многим пациентам становится легче, если они понимают, что будет дальше и могут открыто обсуждать свое будущее с врачом и семьей. Как показали зарубежные исследования, большой дискомфорт и переживания доставляют пациенту

неэффективность попыток контроля течения заболевания и потеря с течением времени собственного «контроля» за происходящим, в том числе за медицинскими манипуляциями.

21.5.7.5. ПРОБЛЕМЫ У РОДСТВЕННИКОВ БОЛЬНЫХ БОКОВЫМ АМИОТРОФИЧЕСКИМ СКЛЕРОЗОМ

93% родных считают обязательным свое участие в уходе за больными и отмечают чувство удовлетворения от мысли, что до последних часов ухаживают за родным человеком. Уход за больным БАС сопряжен с рядом проблем, возникающих у ухаживающих лиц. Это эмоциональные расстройства, связанные с диагнозом, с постоянным страхом смерти близкого человека, с его утратой. В частности, часто возникают приступы паники при остро развивающейся дыхательной недостаточности, аспирации, кашле и невозможности оказать помощь. Во многих случаях - физические нагрузки, связанные с уходом за больным. Во многих семьях у ухаживающих родственников возникает социальная дезадаптация: нарушение жизненных планов, уход с работы, необходимость растить детей в новых условиях. Наконец, часто значимой проблемой являются финансовые трудности.

В этих условиях наиболее эффективной моделью оказания помощи больным БАС считается пациент-направленная система организации помощи. Эта модель включает консультации медицинских специалистов и психологов, работу респираторного центра, хосписа, социальную поддержку.

21.5.7.6. ЛЕЧЕНИЕ Лекарственная терапия

Направлена на уменьшение определенных симптомов при БАС и улучшение качества жизни.

Методы коррекции основных симптомов БАС представлены в табл. 21.13.

Спастичность

Для уменьшения спастичности используются физиотерапия и медикаментозная терапия.

Среди физиотерапевтических подходов применяют ЛФК, массаж, магнитотерапию, гидротерапию, криотерапию, электростимуляцию, УЗ-терапию и др. Среди всех указанных методов подтвержденную эффективность имеет только ЛФК.

Таблица 21.13. Симптоматическая терапия при боковом амиотрофическом склерозе [27, 28, 29, 30]

Симптом/показание	Методы коррекции	Степень рекомендаций
Фасцикуляции, крампи	• Карбамазепин (100 мг 2 раза в день) • Баклофен (10-20 мг/сут)	U U

	• Тизанидин (6-24 мг/сут) • Леветирацетам (1000-3000 мг/сут в 2 приема) • Магния сульфат • Физиотерапия (массаж, магнитотерапия, водолечение)	U U, GCP U U, GCP
Спастичность	• Баклофен (10-20 мг/сут) • Тизанидин (6-24 мг/сут) • Диазепам (2,5-5 мг 3 раза в день) • Габапентин (900-2400 мг/сут в 3 приема) • Мемантин (10-60 мг/сут) • Дантролен*[9] (25-100 мг/сут) • Физиотерапия (массаж, магнитотерапия, ЛФК, водолечение, криолечение)	U, GCP U, GCP U U U U U, GCP

Окончание табл. 21.13

Симптом/показание	**Методы коррекции**	**Степень рекомендаций**
Болевой синдром	• Парацетамол (до 1 г 4 раза в день) • Трамадол 50 мг (не более 400 мг/сут) • Морфин в начальной дозе 2,5 мг перорально каждые 4-6 ч	U U U
Депрессия, тревожность	• Амитриптилин (до 100 мг/сут на ночь) • Флуоксетин (20 мг/сут на ночь) • Флувоксамин (50-100 мг/сут) • Сертралин (50-100 мг/сут) • Циталопрам (10-20 мг утром) • Эсциталопрам (20 мг утром) • Пароксетин (10-50 мг/сут) • Миртазапин (15-45 мг/на ночь) • Венлафаксин (37,5-75 мг/сут 2-3 раза в день)	U, GCP U, GCP U, GCP U, GCP U, GCP U, GCP U, GCP U, GCP U, GCP
Тромбозы глубоких вен нижних конечностей	• Антикоагулянты • Физиотерапия - только для профилактики! • Компрессионный трикотаж	U, GCP U, GCP U, GCP
Слюнотечение	• Механическая или медикаментозная санация полости рта (частые полоскания антисептическими растворами, чистить зубы три раза в день). • Антихолинергические средства (амитриптилин, скополамин*, атропин и др.) • Ботулинический токсин • Лучевая терапия	U U, GCP B U, GCP
Мокрота	• Бронхолитики и муколитики (ацетилцистеин до 600 мг внутрь в день) - только при удовлетворительном кашлевом толчке • Антагонисты β-адренергических рецепторов (метопролол, пропранолол) • Антихолинергические средства (ипратропий) • Механические откашливатели • Портативные отсосы	U, GCP U, GCP U, GCP U, GCP C, GCP
Дисфагия	См. раздел «Нутриционная поддержка»	

Дыхательные нарушения	См. раздел «Дыхательные нарушения»	
Одышка	• Лоразепам 1 мг сублингвально (до 10 мг в сутки) • Морфин 2-10 мг 4-6 раз в сутки перорально или подкожно либо внутривенные инфузии со скоростью 0,5-1 мг/ч	U, GCP U, GCP
Ларингоспазм	• Исключение триггеров развития ларингоспазма • Терапия ГЭР • Лоразепам 0,5 мг п/я	U U U
Эмоциональная лабильность	• Амитриптилин (до 100 мг/сут) • Флувоксамин (100 мг/сут) • Циталопрам (10-20 мг/сут) • Хинидин* (30 мг) + декстрометорфан (30 мг)	C C C A
Нарушения сна	• Респираторная поддержка (см. «Дыхательные нарушения) • Использование специализированных кроватей, белья • Амитриптилин (100 мг/сут на ночь) • Миртазапин (15-45 мг/на ночь) • Золпидем (10 мг/на ночь)	U U U, GCP U, GCP U, GCP
Повышенная утомляемость, общая слабость	• Модафинил* (200 мг/сут) • Бупропион (150-300 мг/сут) • Флуоксетин (20-80 мг/сут) • Венлафаксин (75-225 мг/сут)	A U U U

Примечания. А - доказанно эффективен, неэффективен или вреден в отношении определенной патологии у определенной популяции (для степени А требуется как минимум 2 исследования класса I).
В - вероятно эффективен, неэффективен или вреден в отношении определенной патологии у определенной популяции (для степени В требуется как минимум 1 исследование класса I или 2 исследования класса II).

С - возможно эффективен, неэффективен или вреден в отношении определенной патологии у определенной популяции (для степени С требуется как минимум 1 исследование класса II или 2 исследования класса III). U - недостаточно данных или противоречивые данные; эффективность не доказана. GCP - эффективность не доказана, но, согласно мнению экспертов, очевидна. Указанные степени рекомендаций применимы только к больным с БАС.

Среди медикаментозных препаратов используются габапентин, тизанидин, мемантин, баклофен, дантро-лен*[9], тетразепам, диазепам. Ни один из указанных препаратов не был изучен в клиническом исследовании при БАС. Наиболее часто применяются баклофен и тизанидин. Описан удачный опыт интратекального введения баклофена (баклофеновая помпа) при спа-стичности, резистентной к другой медикаментозной терапии. Известны отдельные случаи успешного применения ботулинического токсина типа.

Тромбозы глубоких вен

Риск возникновения тромбозов глубоких вен у пациентов с БАС повышен в связи с иммобилизацией и дыхательными нарушениями. Для профилактики тромбозов глубоких вен используются физиотерапия, компрессионный трикотаж. Для лечения тромбозов - антикоагулянты.

Крампи и фасцикуляции

При крампи используются те же физиотерапевтические подходы, что и при спастичности. Ни один из них не изучался в клинических исследованиях. Из медикаментозных средств применяют леветирацетам, эффективность которого была показана в небольшом открытом исследовании. Применяются также бакло-фен и тизанидин. В небольших исследованиях была показана неэффективность габапентина, витамина E и тетрагидроканнабинола*[9] в отношении крампи. Также может использоваться хинина сульфат*[9], однако препарат не зарегистирован в России и не получил одобрения FDA в связи с недостаточной безопасностью. При фасцикуляциях используется карбамазепин, однако его эффективность также не доказана.

Болевой синдром

Этиология и патогенез боли при БАС неясны, однако основными причинами боли при БАС считаются иммобилизация, приводящая к болезненным контрактурам суставов и сдавлению кожи, спастичность и крампи. По данным разных исследований, боль отмечают от 3 до 78% пациентов с БАС.

Кроме препаратов, использующихся для терапии крампи и спастичности, при боли используются анальгетики. На ранних стадиях заболевания, при умеренно выраженном болевом синдроме используются НПВС и парацетамол (до 1 г каждые 6 ч). В случае неэффективности этих препаратов переходят к наркотическим анальгетикам - трамадолу и морфину.

Также используются различные физиотерапевтические подходы.

Запоры

Запоры являются частым симптомом у больных БАС. Они провоцируются иммобилизацией, недостаточным потреблением жидкости, приемом лекарственных средств, направленных на уменьшение выраженности других симптомов (антихолинергические средства, наркотические анальгетики). При запорах, возникающих у пациентов с БАС, применяются те же средства и подходы, что и у любых других групп больных.

Общая слабость, утомляемость

Общая слабость и повышенная утомляемость являются частым самостоятельным симптомом при БАС. Кроме того, они могут быть вызваны или усугубляться другими

факторами, такими как дыхательные нарушения, расстройства сна, нарушение аппетита и питания, депрессия, прием препаратов, направленных на облегчение других симптомов. Среди симптоматических препаратов, способных вызвать/усугубить утомляемость при БАС, анальгетики (трамадол), про-тивоспастические средства (баклофен, клоназепам, тизанидин), антиконвульсанты (карбамазепин, габа-пентин), антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, СИОЗС), антихолинергические средства (скополамин*[9], гликопирролат*[9], гиосциамин*[9]), рилу-зол*[9]. В случае установления связи препарата с повышенной утомляемостью необходимо его отменить.

Медикаментозная терапия при повышенной утомляемости проводится в случае ее высокой выраженности (невозможность пациента выполнять свои дневные обязанности), которую невозможно объяснить при помощи вышеуказанных причин повышенной утомляемости. Применяются амантадин, бупропион, венлафаксин, флуоксетин.

Депрессия, тревожность

Депрессия встречается у 0-44% пациентов с БАС. Контролируемых клинических исследований, посвященных медикаментозной терапии депрессии или тревожности при БАС, проведено не было. В то же время наиболее часто применяемыми в этих случаях препаратами являются СИОЗС (флуоксетин, флувок-самин, сертралин, циталопрам, пароксетин) и трици-клические антидепрессанты (амитриптилин). Также применяются миртазапин (тетрациклический антидепрессант) - считается, что он обладает наилучшей переносимостью на поздних стадиях заболевания; и венлафаксин (СИОЗС и норадреналин). Выбор антидепрессанта обычно определяется сопутствующей патологией, определяющей противопоказания к тому или иному препарату, или другими имеющимися у пациента симптомами, на которые антидепрессант может оказывать действие (например, для пациента с выраженным слюнотечением и депрессией обоснован выбор амитриптилина, действующего на оба симптома). Некоторые антидепрессанты, такие как циталопрам, могут усиливать тревогу, в связи с чем их иногда комбинируют с небольшими дозировками бензодиазепинов (диазепам или лоразепам).

Нарушения сна

Нарушения сна при БАС обусловлены сочетанием различных факторов, включающих дыхательные нарушения, трудности перемещения в пределах кровати, тревожность, депрессию, боль. Расстройства сна усугубляют повышенную утомляемость, депрессию и другие симптомы. Терапия при расстройствах сна должна быть направлена на основные причины. Так, при дыхательных нарушениях целесообразна респираторная поддержка.

При затруднениях в перемещении в пределах кровати используются функциональные кровати, положение пациента с приподнятым изголовьем (30°), что обеспечивает лучший отток слюны и облегчает дыхание, более предпочтительны гладкие ткани для постельного белья и одежды пациента.

Одной из причин ночных пробуждений являются непроизвольные спазмы или движения ног. В этих случаях используются клоназепам, прамипексол, ропинирол, леводопа + карбидопа.

При тревожных расстройствах предпочтительно использование антидепрессантов с седативным эффектом, таких как амитриптилин и миртазапин. Также применяется золпидем. Применение с целью получения анксиолитического эффекта бензодиазе-пинов нежелательно в связи с их способностью угнетать дыхание.

Эмоциональная лабильность

Насильственный плач и смех и другие проявления эмоциональной лабильности, связанной с псевдобуль-барными нарушениями, отмечаются у 20-50% пациентов с БАС. Для терапии эмоциональной лабильности используются трициклические антидепрессанты (амитриптилин) и СИОЗС (флувоксамин, цитало-прам), которые были эффективны при применении у небольших групп больных [35, 36]. По данным двух рандомизированных контролируемых исследований, эффективна комбинация декстрометорфана и хини-дина*[9], однако хинидин*[9] в России не зарегистрирован.

Слюнотечение

Является частым (присутствует у 50-70% пациентов) и опасным симптомом в связи с возможным развитием аспирационной пневмонии.

В настоящее время для контроля саливации при БАС используются следующие подходы:

1) механическая и медикаментозная санация ротовой полости;

2) применение антихолинергических средств;

3) применение ботулинического токсина;

4) лучевая терапия.

Механическая и медикаментозная санация ротовой полости включает частую обработку полости рта антисептическими растворами и использование портативных отсосов.
Среди антихолинергических препаратов применяются амитриптилин, скополамин*[9], атропин, гли-копирролат*[9], гиосциамин*[9] и/или дифенгидрамин. Для всех этих препаратов при БАС отсутствуют крупные исследования, в которых оценивалась эффек-

тивность. Однако антихолинергические средства являются одним из наиболее часто используемых подходов для борьбы со слюнотечением у пациентов с БАС. В то же время в связи с большим количеством и, зачастую, особенно у пожилых пациентов, высокой выраженностью побочных эффектов терапию приходится прерывать. Среди побочных эффектов наиболее часто встречаются запоры, сонливость, сухость во рту, головокружение, нечеткость зрения, расстройства мочеиспускания. Особенности приема антихо-линергических средств у пациентов с БАС описаны в табл. 21.14.

К введению ботулинического токсина прибегают при неэффективности антихолинергических средств или тяжелых побочных эффектах, связанных с их применением, у пациентов с выраженным слюнотечением, значительно влияющим на качество жизни. Введение ботулинического токсина проводится под УЗ-контролем в околоушные или поднижнечелюст-ные слюнные железы. Ботулинические токсины типов А и В обладают схожими эффективностью и безопасностью. Слюнотечение уменьшается через 3-7 дней после введения препарата, максимальный эффект отмечается через 2-4 нед, средняя длительность эффекта составляет 3,5 мес. Редкими побочными эффектами были усугубление бульбарных нарушений, повышение вязкости слюны, усиление слабости жевательной мускулатуры, респираторные инфекции, болевой синдром.

Применение лучевой терапии также описано у пациентов со слюнотечением, резистентным к медикаментозной терапии. При схожей эффективности с протонной терапией (терапия, основанная на использовании протонов, ускоренных до больших энергий) более безопасной считается электронная терапия (дистанционное облучение пучком электронов). Средняя длительность эффекта составляет 4-6 мес. Среди побочных действий описаны воспалительные реакции, болевой синдром, отек, тошнота и ксеростомия.

Мокрота

Одной из частых жалоб пациентов с БАС с дыхательными нарушениями является ощущение инородного тела в дыхательных путях, связанное со скоплением вязкой мокроты и невозможностью ее откашлять. Скопление вязкой слизи в дыхательных путях является неблагоприятным для проведения неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ).

Таблица 21.14. Антихолинергические препараты, используемые при слюнотечении у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом [39]

Препарат	Лекарственная форма	Доза	Доступность в России	Степень рекомендаций
Амитриптилин	Таблетки	25-450 мг/сут	+	U
Атропин	Глазные капли	1-2 капли п/я 4-6 раз в день	+	U
Скополамин*[9]	Трансдермальная система	0,5 мг 1 раз в 3 дня	-	U
Гиосциамин*[9]	Таблетки или эликсир	125 мкг 4-6 р/сут	-	U

Гликопирролат*[9]	Таблетки	1-2 мг 3 р/день	-	U
Дифенгидрамин	Таблетки	25-50 мг 3 р/день	+	U

Примечание. U - недостаточно данных или противоречивые данные; эффективность не доказана (применимо только для больных с БАС).

Образование вязкой мокроты может быть связано с погрешностями в диете - прежде всего, с недостаточным потреблением жидкости, избыточным потреблением кофеинсодержащих напитков. Также образование вязкой мокроты может быть побочным явлением при применении препаратов, направленных на уменьшение слюнотечения.

Из медикаментозных средств при БАС для уменьшения мокроты описано применение муколити-ков - ацетилцистеина (600 мг/сут) и гвайфенезина (1800-2400 мг/сут), внутрь или ингаляционно. Их применение оправдано только в случае удовлетворительного кашлевого толчка. Также применялись антагонисты β-адренергических рецепторов (мето-пролол, пропранолол), бронходилатирующие анти-холинергические средства (ипратропий, окситропий), ингаляции 0,9% NaCl.

Для механической санации дыхательных путей используются портативные отсосы, специальные приемы и массаж для улучшения отхаркивания, применяется механический инсуффлятор-экссуффлятор.

Ни один из перечисленных методов не обладает достаточной доказательной базой в отношении применения у пациентов с БАС.

Ларингоспазм

Ларингоспазм представляет собой кратковременный (в среднем 30-60 с) эпизод ощущения невозможности вдохнуть и выдохнуть, сопровождающийся инспираторным стридором. Состояние обусловлено быстрым и выраженным сокращением гортанного сфинктера, что в некоторых случаях приводит к полному закрытию дыхательных путей. Ларингоспазм встречается у 2% пациентов с начальными стадиями БАС и 19% пациентов на поздних стадиях болезни.

Факторами риска развития ларингоспазма считаются курение и ГЭР. Кроме того, существуют триггеры, способствующие развитию ларингоспазма, такие как сильные запахи, дым, прием острой пищи, алкоголя, поперхивание и др. Для уменьшения частоты эпизодов ларингоспазма рекомендуется исключение триггеров, соблюдение режима питания, применение гастрокинетиков и антесекеторных средств, исключение препаратов, которые могут привести к повышенной секреции кислоты в желудке.

В случае начавшегося приступа для уменьшения его длительности целесообразным считается фиксация пациента в вертикальном положении с иммобилизацией рук. Также возможно применение лоразепама 0,5 мг под язык.

Одышка

Одышка является одним из наиболее опасных и выраженно влияющих на качество жизни пациентов с БАС осложнений. Основной метод борьбы с дыхательными нарушениями, симптомом которых является одышка, - респираторная поддержка, подробно описаная в соответствующем разделе.

Отдельным случаем является острое возникновение одышки у пациента с БАС, которое может говорить о развитии пневмонии или тромбоэмболии легочной артерии и требует экстренной медицинской помощи.

У части пациентов, принявших решение об отказе от неинвазивной или инвазивной вентиляции легких, возможна медикаментозная терапия для уменьшения выраженности одышки. Медикаментозная терапия также возможна как дополнение к НИВЛ. Основными препаратами, применяющимися в этих случаях у пациентов с БАС, являются морфин (перорально 2,510 мг 4-6 р/сут или подкожно, внутривенно со скоростью до 0,5-1 мг/ч) и лоразепам (сублингвально до 10 мг/сут).

Нутриционная поддержка

При БАС в той или иной степени меняются как потребление, так и затраты энергии (по меньшей мере у 70% больных потребление энергии ниже рекомендуемого). Возникающая в результате недостаточность питания усугубляет мышечную слабость (включая мышцы, обеспечивающие дыхание и акт глотания) и увеличивает вероятность летального исхода в 7,7 раз. Своевременное выявление и коррекция недостаточности питания улучшают качество жизни и увеличивает продолжительность жизни больного (продолжительность жизни максимальная при ИМТ 30-35). Причинами недостаточности питания и дегидратации являются: нарушение глотания; трудности пережевывания пищи; слабость в конечностях; неспособность готовить или принимать пищу; повышенный метаболизм (>50% больных); снижение аппетита; депрессия; воспалительные процессы; одышка. Наиболее значимой и опасной в патогенезе нарушений трофо-логического статуса и формировании критического состояния является дисфагия, поскольку, во-первых, она непосредственно мешает доставке нутриентов и жидкости в организм, а во-вторых, может способствовать попаданию пищи и жидкости в дыхательные пути (аспирации). Для выявления индивидуальных проблем и исключения аспирации в процессе глотания используют видеорентгеноскопию акта глотания либо гибкую носовую ларингоскопию. В случае ограничения возможностей оценки дисфагии только анамнезом и клиническими методами указание даже на редкое несильное поперхивание требует принятия профилактических мер, так как у такого больного не исключена бессимптомная («немая») аспирация.

Для оценки нутриционного статуса пациента можно использовать дневник питания, регулярное взвешивание с оценкой процента потери веса, определение индекса массы

тела и антропометрические измерения (толщина кожной складки плеча, средняя окружность плеча). Также могут быть исследованы уровень глюкозы, холестерола, альбумина. Снижение массы тела более 5% за месяц является показанием для начала нутриционной поддержки. Целесообразно поддерживать высокую калорийность 30-40 ккал/кг массы тела, причем 50-60% от общего каллоража должны составлять углеводы, 25-35% жиры, остальное белок (до 2 г/кг массы тела). Важно вводить в рацион достаточное количество клетчатки (25-38 г в сутки), витаминов и минералов. Минимальный объем нутриционной поддержки должен быть для мужчин не менее 25 ккал/кг, а для женщин не менее 20 ккал/кг. Жидкости следует употреблять в объеме «1 мл/на ккал поглощенной пищи («30 мл/кг массы тела).

Среди методов, используемых для коррекции нарушенного глотания у пациентов с БАС, можно выделить диетический, компенсаторный и заместительный (питание через зонд или гастростому).

Диетический метод

Диетический метод подразумевает изменение состава и консистенции пищи. Рекомендуется исключать продукты: сухие, волокнистые и жесткие; меняющие консистенцию во время глотания (все варианты желе); растительные, содержащие пленчатые или твердые части (кукуруза, клубника, семечки и пр.). Оптимальной считается консистенция, которую можно придавать продуктам путем измельчения, температурной обработки (варка, приготовление на пару). Выделяют 4 консистенции пищи - *пюреобраз-ная* (гомогенизированная, очень целостная, подобно пудингу, требующая незначительных жевательных усилий); *механически видоизмененная* (целостные, сочные полутвердые продукты, требующие небольшого пережевывания); *усовершенствованная* (мягкие продукты, которые требуют большей способности жевать) и *нормальная* (обычные продукты). При нарушении жевания, утомляемости, застревании пищи в ротовой полости и/или глотке, значительном удлинении трапезы можно использовать или чередовать вышеуказанные консистенции. При наличии проблем при глотании жидкостей следует перейти на их потребление в виде киселей, но лучше использовать специальные загустители, которые позволяют создавать безопасные для глотания консистенции. Различают 4 консистенции жидкостей. *Жидкие или разбавленные* (вода, кофе, чай, лед, сок) - все, что быстро превращается в жидкость во рту;*сиропоподобные:* жидкости, которые покрывая ложку, стекают с нее и похожи на кисель;*медоподобные:* жидкости, которые стекают с ложки в виде ленты, как и натуральный мед; *густые:*жидкости, которые были загущены до консистенции пудинга. «Жидкие» жидкости (вода, чай и т.п.) создают наибольший риск аспирации из-за их быстрого попадания из ротовой полости в глотку. Загущение жидкостей, сокращая риск небезопасного глотка и обеспечивая эффективную доставку жидкости, может привести к драматическому улучшению самочувствия и состояния. Это объясняется, во-первых, тем, что загущенные жидкости легче контролировать

(поскольку повышенная вязкость обеспечивает более медленное перемещение болюса в ротовой полости и в глотке), и, во-вторых, загущенные жидкости способствуют увеличению продолжительности сокращений глотки и открытия верхнего пищеводного сфинктера. *Тепловая, тактильная и вкусовая стимуляция* включает использование кислого или холодного болюса либо болюса, требующего жевания, либо чередование жидких и твердых пищевых болюсов (комочков).

Компенсаторный метод

Компенсаторный метод заключается в коррекции положения головы и тела, индивидуализации объема, темпа и способа приема пищи и жидкости. При этом, как правило, не меняется физиология глотка больного, а трансформируется глотка и направление пищевого потока, предупреждая тем самым аспирацию или задержку болюса. Для пациентов с дисфагией во время приема пищи крайне нежелательными являются положение на спине и переразгибание шеи. Если пациент не может находиться в вертикальном положении, ему должно быть придано приподнятое (на 45°) положение или положение полулежа на боку. При нарушении формирования пищевого комка для эффективной очистки ротовой полости используется отклонение головы назад. Наоборот, при ограниченных движениях корня языка следует опускать подбородок вниз. Эффективным является поворот головы в слабую сторону, который может сочетаться с приведением подбородка к груди. Расположение пищи глубоко в ротовой полости нивелирует плохое формирование болюса; сосание через соломинку (sipping), если нет выраженного пареза лицевых мышц, компенсирует слабость мягкого нёба; выбор подходящего сосуда для питья предупредит аспирацию, поскольку пользование стаканом заставляет больного запрокидывать голову, открывая дыхательные пути. Прием пищи может быть изнурительным для пациента, в связи с чем рекомендуется дробный прием пищи маленькими порциями 5-6 и более раз в день с утренним употреблением наиболее калорийных продуктов. Уменьшение объема болюса и сокращение темпа приема пищи также могут реально устранить риск аспирации. Пациентам с высоким рвотным рефлексом состояние может облегчить охлаждение мягкого нёба прохладным напитком перед и во время еды. Для улучшения питания можно добавлять к рациону калорийные продукты (сливки, сметану, мед, сливочное масло) или высококалорийные питательные добавки или обогащать пищу сухими продуктами для энтерального питания. **Заместительный метод**

При нарастании дисфагии для обеспечения безопасного поступления достаточного количества нутри-ентов и жидкости необходим искусственный доступ, так называемый **заместительный метод,** который подразумевает кормление с использованием жидких форм пищи или смесей, проходящих в кишечник через трубки, которые могут быть помещены в желудок через рот или нос или чрескожно. *Назогастральный зонд* устанавливается врачом по обычной методике.

Есть опыт использования назогастрального зонда у больных БАС в течение нескольких лет: больные находились под наблюдением врачей, зонд периодически удалялся на ночь, чередовалась его установка через разные половины носовой полости. Смена положения зонда должна проводиться медицинским работником, а кормить через зонд может родственник или ухаживающий. Для профилактики аспирации желудочного содержимого очень важно перед каждым кормлением проверять остаточный объем, чтобы не пропустить застой пищи в желудке. Установка назогастрального зонда возможна даже при наличии выраженных дыхательных нарушений. Основными недостатками длительного зондового питания являются: увеличение ротоглоточной секреции в ответ на механическое раздражение слизистой, появление болевых ощущений в носоглотке, формирование язв и пролежней, синуситы; создание технических сложностей для проведения НИВЛ. Назогастральный зонд следует использовать в течение короткого времени и в случаях, когда гастростомия невозможна. В настоящее время признано, что при сохраняющейся необходимости искусственного кормления более 4 нед больному должна накладываться *гастростома*. Чрескожная эндоскопическая гастростома - питательная трубка, помещенная прямо в желудок через кожу под контролем эндоскопа. Основными показаниями для чрес-кожной эндоскопической гастростомии является:

• наличие дисфагии;

• потеря веса >10%;

• приближение величины жизненной емкости легких (ЖЕЛ) к 50%.

Ее преимущества: легче ухаживать и соблюдать объем и кратность кормления в соответствии с назначениями, быстрее увеличивается уровень альбумина в крови и улучшается трофологический статус, при длительном стоянии гастростома не требует периодической замены и не создает технических проблем при проведении НИВЛ. Установка гастростомы может осложниться:

• преходящим ларингоспазмом (7,2%);

• инфицированием в области гастростомы (6,6%);

• желудочным кровотечением (1-4%);

• техническими проблемами (1-9%);

• остановкой дыхания.

Рентгеноскопический (вместо эндоскопического) контроль при наложении чрескожной гастростомы расширяет возможности ее использования при нарастании дыхательных нарушений.

Питание через зонд или гастростому осуществляется специальными смесями. В случае недоступности специальных смесей возможно приготовление питательных смесей в

домашних условиях, однако вероятность обтурации зонда фрагментами пищи в этом случае остается высокой. Питание через зонд или гастростому может вводиться болюсно со скоростью не более 30 мл/мин или медленно (периодически) в течение нескольких часов с помощью специальной гравитационной системы/насоса, что позволяет избежать чувства переполнения желудка и тошноты. Зонд и гастростома должны промываться небольшим количеством воды каждый раз до и после введения пищи или смеси и каждые 8 ч, если используется насос. Прекращение самостоятельного питания не отменяет необходимость проведения гигиенической обработки полости рта: тщательная гигиена полости рта является важнейшим фактором профилактики аспирации. Искусственный доступ обеспечивает необходимый объем жидкости и/или нутриентов, если питание через рот неэффективно (ограничено), но установка зонда или гастростомы не исключает возможности приема безопасных для глотания продуктов и жидкостей через рот.
Тем больным, которым нельзя использовать питательные трубки или у которых не удовлетворяются нутриционные потребности при длительном кормлении через ЖКТ, на короткие промежутки времени возможно назначение парентерального питания. В этом случае необходимые организму питательные вещества вводятся в кровь (не только в центральную, но и в периферическую вену), минуя ЖКТ.

Врачу следует проинформировать больного о причинах и необходимости коррекции питания, назвать все возможные осложнения нарастающей дисфагии, указать, какие именно проблемы можно решить и как это отразится на качестве жизни. Необходимо простыми словами объяснить суть разных способов доставки питательных веществ и жидкости в организм (зонд и гастростома), их недостатки и преимущества, можно нарисовать простые рисунки. Важно подчеркнуть, что данные вмешательства не ограничивают пациента в возможностях, а скорее, напротив, дают некоторую степень свободы, избавляя от неприятных эмоций, связанных с трапезой. Следует предупредить пациента и о рисках наложения гастростомы на продвинутых стадиях болезни, когда ЖЕЛ <50%. В конечном счете выбор метода нутриционной поддержки остается за пациентом.

Дыхательные нарушения

БАС приводит к развитию слабости всех мышц, участвующих в акте дыхания: диафрагмы, мышц верхних дыхательных путей, межреберных мышц, мышц передней брюшной стенки, вспомогательной дыхательной мускулатуры. В результате у пациента постепенно нарастает дыхательная недостаточность, которая проявляется одышкой, утомляемостью, ортопноэ, нарушениями сна, дневной сонливостью, головной болью. Гиповентиляция, ослабление кашля и нарушение защиты дыхательных путей при глотании увеличивают риск воспалительных осложнений со стороны органов дыхания, которые являются основной причиной смерти больных БАС. Своевременное

выявление и комплексная коррекция дыхательных и бульбарных нарушений позволяет продлить жизнь пациентов и улучшить ее качество.
Пациент часто не связывает свои симптомы с нарушением дыхания, поэтому врач для выявления клинических проявлений дыхательной недостаточности должен на каждом визите расспрашивать больного о наличии симптомов, ассоциированных со слабостью дыхательных мышц. При обследовании пациентов с целью выявления и мониторинга дыхательных нарушений следует регулярно (один раз в несколько месяцев) определять ЖЕЛ или максимальное инспи-раторное давление. При слабости круговой мышцы рта может быть исследовано давление на вдохе носом (SNP). Ночную пульсоксиметрию проводят для выявления эпизодов десатурации во время сна, которые являются ранним признаком дыхательных нарушений. Дневная гиперкапния у пациентов с БАС развивается на самых поздних стадиях заболевания, поэтому определение газового состава крови не следует использовать в качестве скринингового метода.

Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ, при появлении первых признаков дыхательной недостаточности следует обсудить с пациентом возможные варианты медицинской помощи - НИВЛ, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), медикаментозная терапия одышки - которые будут использованы как при начальных признаках дыхательной недостаточности, так и на терминальной стадии болезни.

Неинвазивная вентиляция легких

Для купирования симптомов дыхательной недостаточности у пациентов с БАС может использоваться метод НИВЛ. НИВЛ, и более редко ИВЛ применяются для уменьшения симптомов дыхательной недостаточности и увеличения сроков выживания.

Критерии для начала НИВЛ

Симптомы/признаки, связанные со слабостью дыхательной мускулатуры (по крайней мере один из нижеперечисленных).

• Диспноэ.

• Ортопноэ.

• Тахипноэ.

• Нарушения сна вследствие ночной десатурации.
• Утренние головные боли.

• Участие в акте дыхания вспомогательной дыхательной мускулатуры в покое.

• Парадоксальное дыхание.

• Дневная утомляемость.

• Увеличение дневной сонливости (балл по шкале ESS >9).

Изменения в показателях дыхательных тестов

(по крайней мере один из нижеперечисленных).

• Форсированная ЖЕЛ менее 80% от должного объема.

• SNP <40 мм вод.ст.

• pO_2 <60 мм вод.ст.

• Выраженные ночные эпизоды десатурации, по данным ночной пульсоксиметрии.

• pCO_2 >45 мм рт.ст.

Несмотря на проведение НВЛ, заболевание будет неуклонно прогрессировать, но своевременное ее начало позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов от 6 до 12 мес, улучшает качество жизни пациентов и является наиболее предпочтительным методом терапии для уменьшения степени выраженности симптомов дыхательной недостаточности, в первую очередь одышки и нарушения сна.

Перед началом НИВЛ следует добиться максимального контроля над бульбарными нарушениями. Относительным противопоказанием к НИВЛ являются грубые неконтролируемые бульбарные нарушения, так как, во-первых, эти нарушения технически затрудняют проведение НИВЛ, а во-вторых, в подгруппе больных с выраженными бульбарными нарушениями НИВЛ не увеличивает продолжительность жизни, хотя улучшает ее качество.

Существует два типа аппаратов неинвазивной дыхательной поддержки - CPAP (Continuous Positive Airway Pressure - постоянное положительное давление в дыхательных путях) и BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure - двухуровневое положительное давление в дыхательных путях).

Аппарат CPAP и на вдохе, и на выдохе подает определенное заданное давление. CPAP-терапия нужна для того, чтобы просто создать некую воздушную «подпорку», которая позволяет держать дыхательные пути открытыми. Эти аппараты активно используются для лечения сонного апноэ, однако они не подходят больным БАС.
Второй тип аппаратов - BiPAP - представляет собой компрессор, который нагнетает в дыхательные пути атмосферный воздух под давлением, уровень которого зависит от фазы вдоха и выдоха. Аппарат поддерживают вдох пациента более высоким давлением, а выдох - более низким. Кроме того, в этом респираторе есть специальное устройство - триггер - датчик, регистрирующий дыхательные усилия пациента в реальном времени. С его помощью аппарат фиксирует момент вдоха пациента и помогает ему, подавая воздух в контур. Это принципиально важно для больных с БАС, у которых вдох затруднен в связи со слабостью дыхательной мускулатуры. Когда пациент начинает выдох, аппарат «понимает», что пора прекращать вдох, и сбрасывает давление. Разница между давлением вдоха и давлением выдоха может составлять 10-

15 и более см водного столба. Таким образом, обеспечивается вспомогательная вентиляция легких, при которой увеличивается дыхательный объем, улучшается газообмен в легких и облегчается работа дыхательной мускулатуры.

Режимы вентиляции в аппаратах BiPAP В аппаратах BiPAP существует три основных режима (*S*, *ST* и Г), которые можно встретить при описании этих респираторов на сайтах производителей и дистрибьюторов.

• S - Spontaneous (спонтанный) - при этом режиме аппарат поддерживает заданным давлением каждый вдох больного. Если больной перестает дышать, аппарат осуществляет «аварийную» вентиляцию с частотой 8 вдохов в минуту.

• ST - Spontaneous Timed (спонтанный с поддержкой частоты вдоха) - в этом режиме есть возможность задать частоту вдоха. Это очень важно для больных БАС/БДН, поскольку частота вдоха может упасть или же в определенный момент дыхание может остановиться. В этом режиме врач выставляет минимальную частоту дыхания (нормальные значения 12-18 вдохов в минуту). Если пациент дышит чаще заданной минимальной частоты, аппарат просто поддерживает его вдохи. Если пациент дышит реже заданной частоты, аппарат начинает делать вдохи самостоятельно.
• T - Timed (принудительный) - в этом режиме аппарат работает только принудительно, по заданной частоте дыхания и отношению вдох/ выдох. В данном случае триггер отключен и аппарат не слушается пациента. В этом и заключается главное преимущество режима T. Бывает, что врачу не удается синхронизировать аппарат и пациента, тогда «ручная» синхронизация через режим T является методом выбора. Кроме этого, активация триггера пациентом требует дополнительной работы дыхательной мускулатуры, поэтому в режимах S и ST невозможно добиться максимальной разгрузки дыхательной мускулатуры, что возможно в режиме T.

Каждый пациент требует своего режима вентиляции, и настраивать режим вентиляции следует под контролем пульсоксиметрии. Для достижения положительного влияния НИВЛ на продолжительность жизни пациент должен использовать вспомогательную вентиляцию в общей сложности в течение не менее восьми часов в сутки. Обычно пациенты начинают использование НИВЛ в ночные часы, а затем при нарастании симптомов дыхательной недостаточности постепенно увеличивают время вентиляции.

Аппарат BiPaP подает воздух в легкие с помощью маски, и очень важно подобрать ее правильно. Нужно выбрать соответствующий размер, чтобы маска плотно прилегала и воздух не выходил наружу. В противном случае терапия будет неэффективной. Маски являются универсальными и подходят ко всем аппаратам. Есть три типа масок, которые используются при неинвазивной вентиляции.

• Носоротовые маски - встречаются чаще всего. Используя такую маску, можно дышать и ртом, и носом, одновременно. Недостаток носорото-вых масок в их большом размере, они почти полностью закрывают лицо. Если использовать такую маску долгое

время, то могут образоваться пролежни, чаще всего - на переносице. Нужно следить за этим и использовать специальный лейкопластырь. Можно также использовать две разные по форме маски, чтобы давление распределялось в течение суток.
• Носовые маски значительно меньше носорото-вых по размеру. Однако в них нужно держать рот закрытым, иначе воздух будет утекать. Если человеку трудно держать рот закрытым, можно воспользоваться специальными тесемками.

• Носовые канюли вставляются непосредственно в ноздри. Они занимают минимум места на лице. У некоторых больных от таких масок остаются потертости в ноздрях. Канюли не так хорошо прижимаются, как носовые маски, поэтому не всегда хорошо держат высокое давление.

Частым нежелательным явлением при длительной BiPaP-терапии является сухость во рту. Поэтому для увлажнения и согревания воздуха применяются активные увлажнители. Они представляют собой камеру с нагревательным элементом на дне, в которую заливается вода. Воздух проходит через эту камеру и соединяется с теплым паром. Существуют более простые увлажнители без функции подогрева. Часто увлажнитель предоставляется компанией-производителем в комплекте к аппарату за дополнительную цену.

Во всех аппаратах вентиляции легких есть встроенные противопылевые фильтры, защищающие дыхательные пути пациента от попадания вирусов, бактерий и пыли почти на 100%. Но фильтры имеют определенный срок годности, и их нужно менять. Срок службы такого фильтра от 3000 до 5000 ч.

При увеличении длительности НИВЛ могут развиваться следующие осложнения: пролежни от маски, конъюнктивит и ринит, невозможность принимать пищу, невозможность откашливать мокроту. Критерием прекращения НИВЛ является увеличение длительности вентиляции до 18-20 ч в сутки, развитие некупируемых осложнений, причиняющих страдание больному, а также выход из-под контроля бульбарных нарушений, которые не позволяют продолжать проведение НИВЛ. Следующим шагом может быть назначение медикаментозной терапии для уменьшения чувства одышки на терминальной стадии заболевания или переход на ИВЛ.

Противопоказания к BiPap терапии

Почти всем больным БАС показана НИВЛ, которая значительно улучшает качество жизни. Однако существуют противопоказания для проведения НИВЛ.

• Избыточная продукция мокроты (относительное противопоказание).

• Угрожающие жизни нарушения ритма сердца.

• Коматозное состояние пациента.

• Невозможность установки носовой или носоро-товой маски из-за повреждений лица.

• Отказ или неспособность пациента понимать команды медперсонала.

• Острый синусит или отит.

Инвазивную ИВЛ при БАС проводят только по желанию пациента и его родственников, в связи с необходимостью постоянного присутствия медицинского персонала и значительными расходами по уходу. Несмотря на увеличение продолжительности жизни, инвазивная ИВЛ имеет ряд недостатков и побочных эффектов:

• увеличение слюноотделения;

• нарушение глотания;

• повышенный риск аспирации;

• развитие инфекций в нижних отделах дыхательных путей;

• формирование трахеоэзофагогастральной фистулы;

• стеноз трахеи или трахеомаляция;

• высокая стоимость;

• необходимость круглосуточного дежурства медицинского персонала.

Стимуляция диафрагмы при боковом амиотрофическом склерозе

Стимуляция диафрагмы впервые была применена при БАС в 2005 г. Стимуляция диафрагмы приводит к уменьшению скорости снижения ЖЕЛ с 2,4 до 0,9% в месяц. При использовании совместно с неинвазивной ИВЛ стимуляция диафрагмы приводит к увеличению 1-летней выживаемости с 46 до 54% или увеличению средней продолжительности жизни на 9 мес. Однако стимуляция диафрагмы эффективна только при одновременном проведении неинвазивной ИВЛ. Кроме того, существует риск развития осложнений, наиболее частым из которых является капноторакс - проникновение воздуха в грудную полость (около 9% случаев).

Симптоматическая терапия при диспноэ

Определяется характером и длительностью эпизодов дыхательных нарушений. При периодически возникающих диспноэ с длительностью менее 30 с рекомендуется применение лоразепама сублингваль-но, при длительности более 30 с - морфина. При постоянном диспноэ используется морфин (2,5-10 мг 4-6 раз в сутки перорально или подкожно либо внутривенные инфузии со скоростью 0,5-1 мг/ч).

21.5.7.7. СПОСОБЫ СОЦИАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ И КОММУНИКАЦИИ ПАЦИЕНТОВ

Наиболее социально дезадаптирующие симптомы, возникающие у пациентов с БАС, можно условно разделить на несколько групп:

1) нарушение функции нижних конечностей при сохранности речи и функции верхних конечностей;

2) нарушение функции верхних конечностей;

3) нарушение речи и глотания;

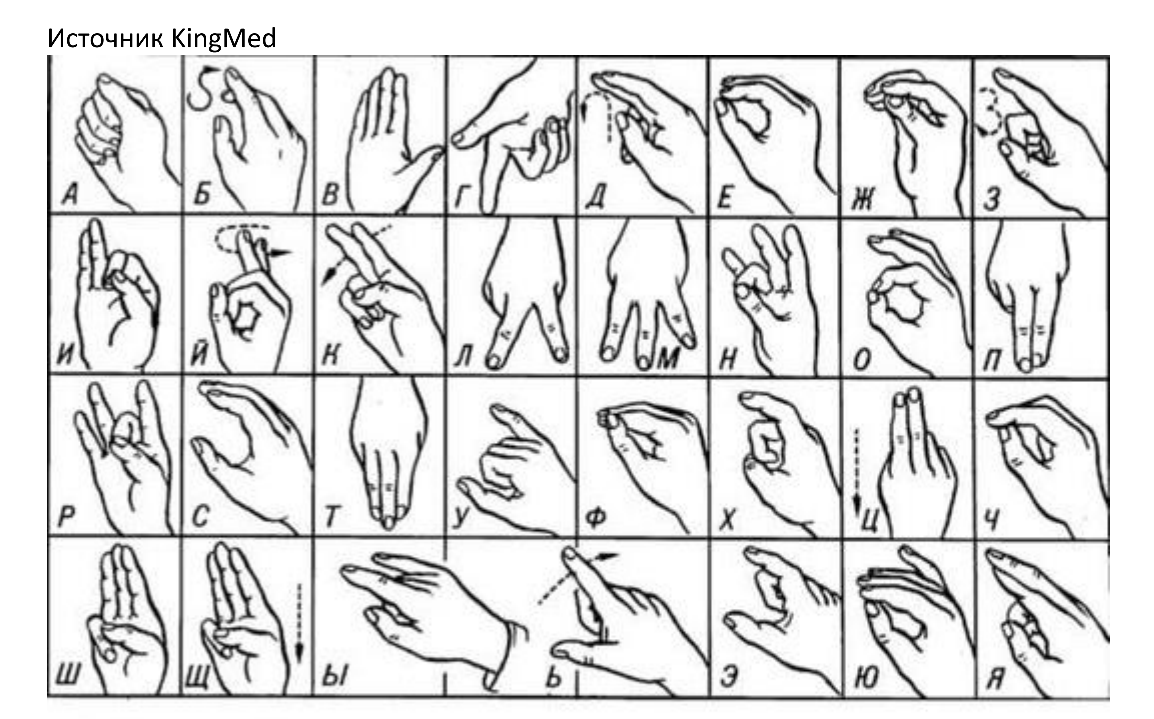
4) одновременное нарушение функции верхних, нижних конечностей и речи.

Современные компьютерные технологии связи (Интернет, телефон) и инженерные решения (видеокамеры, беспроводные устройства, сенсорные клавиатуры) при сохранности интеллектуальных функций позволяют пациентам с БАС сохранять социальную и профессиональную активность вне зависимости от прогрессирования моторных симптомов.

В случае нарушения функции нижних конечностей при сохранности речи и функции верхних конечностей основной проблемой для пациентов является невозможность свободного передвижения из-за слабости в ногах. Данная проблема может быть легко решена использованием специальных средств передвижения (колясок). Существуют как коляски с ручным приводом (где необходимо двигать коляску с помощью рук), так и современные коляски с электрическим приводом. Особенностью последних устройств является то, что их использование возможно даже при появлении слабости в руках, так как пульт управления коляски не требует больших физических усилий. Стоит помнить, что для использования колясок необходимы специальные подъезды (пандусы).

При преимущественном поражении верхних конечностей все необходимые функции могут быть отданы компьютеру с помощью голоса. Для этого существуют специальные программы, способные распознавать русскую речь.

При нарушении речи (невнятной или полном ее отсутствии) функцию речи могут взять на себя руки. Самым простым способом является разучивание языка жестов, который доступен на русском языке (рис. 21.4, А). Другим подходом является использование синтезаторов голоса или речи. **Синтезаторы речи** - это программы, на вход которых подается текст, а на выходе синтезируется человеческая речь. Современные синтезаторы речи могут быть использованы и для общения пациентов с нарушениями речи по телефону. Для вызова медицинской помощи в экстренных ситуациях могут использоваться сервисы типа «Кнопка жизни» (**www.knopka24.ru**) - медико-социальный сервис вызова экстренной помощи для пожилых людей, детей и людей с ограниченными возможностями.



А. Русский язык жестов

Рис. 21.4. Средства коммуникации

Б. Алфавит для общения с пациентом

	1	2	3	4	5	6
1	А	Б	В	Г	Д	Е
2	Ё	Ж	З	И	Й	К
3	Л	М	Н	О	П	Р
4	С	Т	У	Ф	Х	Ц
5	Ч	Ш	Щ	Ъ	Ы	Ь
6	Э	Ю	Я			

В. Таблица потребностей пациента

	1	2	3
1	«Все хорошо»	«Хочу пить»	«Хочу есть»
2	«Неудобно лежать»	«Затекли ноги»	«Боль»
3	«Туалет»	«Включить телевизор»	«Включить музыку»

Рис. 21.4. *Окончание.* Средства коммуникации

По мере прогрессирования при БАС возникает слабость во всех группах мышц, однако чаще всего не поражаются мышцы глазных яблок, что позволяет использовать этот канал для связи с внешним миром. Самым простым способом является изготовление

русского алфавита (рис. 21.4, Б). Алфавит рекомендовано напечатать на ватмане (формат А0) и поставить перед пациентом. С пациентом договариваются, что для выбора буквы используют моргание. **Первая серия морганий отмечает столбец, вторая ряд.** Например: 5 морганий - пауза - 3 моргания - соответствует по таблице букве «П». Таким образом, могут составляться слова и фразы. В некоторых случаях (в начале использования) можно помогать пациенту, используя обычную или лазерную указку. Таблица может быть модифицирована и может отражать конкретные потребности (рис. 21.4, В): «Есть», «Пить», «Болит», «Балкон» (выехать на балкон), «Затекли ноги», «Туалет». «Одно моргание» - пауза - «2 моргания» - означает «Неудобно лежать». Также возможно составление многоуровневых таблиц, где выбор одной клетки приведет к выбору определенной следующей таблицы. Набор таблиц и число уровней может быть любым в зависимости от потребностей семьи.
Существуют также специальные, полностью автоматизированные устройства, позволяющие компьютером за счет движения глаз. Большинство таких приспособлений основано на слежении специальной камерой за зрачком и реакцией на моргание. Общий принцип работы: видеокамера (сенсор) подключается к компьютеру и следит за движением зрачка, а затем переводит движение зрачка в движение курсора на экране компьютера. В зависимости от используемой программы моргание приводит к имитации нажатия на кнопку мыши и, соответственно, запуск определенных программ на компьютере. Алгоритм выбора средств коммуникации у пациентов с БАС суммирован в табл. 21.15.

БАС изучается относительно недавно. С учетом большой актуальности этой проблемы, связанной с фатальностью заболевания и его стремительным прогрессированием, исследований проводится очень много. За последние десять лет наметились очевидные успехи как в области диагностики и дифференциальной диагностики, разработки стандартов диагностики, так и в области обеспечения помощи таким пациентам. Помимо существенных достижений в области организации паллиативной помощи таким больным есть надежда на создание эффективного лечения, которое могло бы более или менее значительно замедлять течение заболевания. Свидетельством последнего утверждения является большое количество фундаментальных исследований, направленных на разработку новых подходов к терапии БАС, в первую очередь генной и клеточной терапии.

Таблица 21.15. Алгоритм выбора средства общения у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом

Средства общения	Плегия в руках, сохранная речь	Отсутствует речь, сохранены движения в руках	Нет речи, плегия в руках
Таблицы для общения			+
Язык жестов		+	
Сервис «Кнопка жизни»		+	

Управление компьютером с помощью голоса	+		
Синтезатор речи		+	
Управление компьютером движением глаз			+

В России, безусловно, также наметились определенные успехи в организации помощи больным БАС. Это связано с повышением информированности врачей и пациентов об этом заболевании, а также с появлением специальных служб помощи пациентам с БАС, направленных на оказание медицинской (симптоматическая терапия, респираторная и нутриционная поддержка), социальной и психологической помощи пациентам. В течение последнего года следует отметить такие достижения, как проведение первой пациентской конференции и создание пациентской организации, что способствует обмену опытом по уходу за пациентами и улучшению информированности пациентов о возможностях терапии.

Список литературы

1. Chio A. et al. Extensive genetics of ALS: a population-based study in Italy // Neurology. 2012. Vol. 79. P. 19831989.

2. He J., Mangelsdorf M., Fan D., Bartlett P. et al. Amyotrophic lateral sclerosis genetic studies: from genome-wide association mapping to genome sequencing // Neuroscientist. 2015. Vol. 21, N 6. P. 599-615.

3. Mackenzie I.R.A., Frick P., Neumann M. The neuropathology associated with repeat expansions in the C9ORF72 gene // Acta Neuropathol. 2014. Vol. 127. P. 347357.

4. Завалишин И.А., Бочков Н.П., Суетна З.А., Захарова М.Н. и др. Генная терапия бокового амиотрофического склероза // Бюл. экспер. биол. 2008. Т. 145. № 4. С. 467-470.

5. Исмаилов Ш.М., Барыкова Ю.А., Шмаров М.М., Тарантул В.З. и др. Экспериментальный подход к генной терапии болезни двигательного нейрона с использованием генов гипоксия-индуцибельных факторов // Генетика. 2014. Т. 50, № 5. С. 591.

6. Deng H.-X. et al. Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia // Nature. 2011. Vol. 477. C. 211-215.

7. Millecamps S. et al. SOD1, ANG, VAPB, TARDBP, and FUS mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis: genotype-phenotype correlations // J. Med. Genet. 2010. Vol. 47. P. 554-560.

8. Ingre C., Roos P.M., Piehl F., Kamel F. et al. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis // Clin. Epidemiol. 2015. Vol. 7. P. 181-193.

9. Rosen D.R. et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis // Nature. 1993. Vol. 362. P. 59-62.

10. Cova E. et al. G93A SOD1 alters cell cycle in a cellular model of Amyotrophic Lateral Sclerosis // Cell. Signal. 2010. Vol. 22. P. 1477-1484.

11. Marinkovic P. et al. Axonal transport deficits and degeneration can evolve independently in mouse models of amyotrophic lateral sclerosis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2012. Vol. 109. P. 4296-4301.

12. Barmada S.J. Linking RNA dysfunction and neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis // Neurotherapeutics. 2015. Vol. 12. P. 340-351.

13. Лысогорская Е.В., Абрамычева Н.Ю., Илла-риошкин С.Н., Захарова М.Н. Роль метаболизма РНК в патогенезе бокового амиотрофического склероза // Нейрохимия. 2012. Т. 29, № 3. С. 247.

14. Lagier-Tourenne C., Cleveland D.W. Rethinking ALS: the FUS about TDP-43 // Cell. 2009. Vol. 136. P. 10011004.

15. Liu Y., Yu J.-T., Zong Y., Zhou J. et al. C9ORF72 mutations in neurodegenerative diseases // Mol. Neurobiol. 2014. Vol. 49. P. 386-398.

16. Скворцова В.И., Лимборская С.А., Сломинский П. А. и др. Ассоциация гомозиготности по короткому аллелю (S) гена тяжелых нейрофиламентов с болезнью двигательного нейрона и развитием оксидантного стресса // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2003. Т. 103, № 2. С. 38-44.

17. Скворцова В.И., Лимборская С.А., Сломинс-кий П.А. и др. Особенности спорадической болезни двигательного нейрона, ассоциированной с мутациями D90A и G12R, в российской популяции // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2003. Т. 103, № 11. С. 46-52.

18. Лысогорская Е.В., Абрамычева Н.Ю., Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н. Частота мутаций в гене SOD 1 у российских пациентов с боковым амиотрофическим склерозом // Мед. генетика. 2013. № 4 (130). С. 32-37.

19. Лысогорская Е.В., Абрамычева Н.Ю., Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н. Спектр генетический мутаций в российской популяции пациентов, страдающих боковым амиотрофическим склерозом // Мед. акад. журн. 2012. Т. 12, № 4. С. 74-76.

20. Gordon P.H. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials // Aging Dis. 2013. Vol. 4. P. 295310.

21. Joyce N.C., Carter G.T. Electrodiagnosis in persons with amyotrophic lateral sclerosis // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2013. Vol. 5, suppl. 5. S89-S95.

22. Vucic S., Nicholson G.A., Kiernan M.C. Cortical hyperexcitability may precede the onset of familial amyotrophic lateral sclerosis // Brain. 2008. Vol. 131. P. 1540-1550.

23. Geevasinga N., Menon P., Yiannikas C., Kiernan M.C. et al. Diagnostic utility of cortical excitability studies in amyotrophic lateral sclerosis // Eur. J. Neurol. 2014. Vol. 21. P. 1451-1457.

24. Vucic S., Cheah B.C., Yiannikas C., Kiernan M.C. Cortical excitability distinguishes ALS from mimic disorders // Clin. Neurophysiol. 2011. Vol. 122. P. 18601866.

25. Kraemer M., Buerger M., Berlit P. Diagnostic problems and delay of diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis // Clin. Neurol. Neurosurg. 2010. Vol. 112. P. 103-105.

26. Truffert A., Rosler K.M., Magistris M.R. Amyotrophic lateral sclerosis versus cervical spondylotic myelopathy: a study using transcranial magnetic stimulation with recordings from the trapezius and limb muscles // Clin. Neurophysiol. 2000. Vol. 111. P. 1031-1038.

27. Andersen P.M. et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force // Eur. J. Neurol. 2012. Vol. 19. P. 360-375.

28. Miller R.G. et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/ behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American // Neurology. 2009. Vol. 73. P. 1227-1233.

29. Leigh P.N. et al. The management of motor neurone disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2003. Vol. 74, suppl. 4. P. iv32-iv47.

30. Brettschneider J., Kurent J., Ludolph A. Drug therapy for pain in amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 6. CD005226.

31. Hoffman A.J., Jensen M.P., Abresch R.T., Carter G.T. Chronic pain in persons with neuromuscular disease // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. 2005. Vol. 16. P. 1099-1112, xii.

32. McElhiney M.C., Rabkin J.G., Gordon P.H., Goetz R. et al. Prevalence of fatigue and depression in ALS patients and change over time // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2009. Vol. 80. P. 1146-1149.

33. Rabkin J.G. et al. Modafinil treatment of fatigue in patients with ALS: a placebo-controlled study // Muscle Nerve. 2009. Vol. 39. P. 297-303.

34. Mitsumoto H. Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Guide for Patients and Families. 3rd ed. New York, 2009.

35. Iannaccone S., Ferini-Strambi L. Pharmacologic treatment of emotional lability // Clin. Neuropharmacol. 1996. Vol. 19. P. 532-535.

36. Szczudlik A., Slowik A., Tomik B. The effect of amitriptyline on the pathological crying and other pseudobulbar signs // Neurol. Neurochir. Pol. 1995. Vol. 29. P. 663-674.

37. Brooks B.R. et al. Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/quinidine: a randomized trial // Neurology. 2004. Vol. 63. P. 1364-1370.

38. Pioro E.P. et al. Dextromethorphan plus ultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect // Ann. Neurol. 2010. Vol. 68. P. 693-702.

39. Banfi P. et al. A Review of options for treating sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis // Respir. Care. 2015. Vol. 60. P. 446-454.

40. Verma A., Steele J. Botulinum toxin improves sialorrhea and quality of living in bulbar amyotrophic lateral sclerosis // Muscle Nerve. 2006. Vol. 34. P. 235-237.

41. Sperfeld A.-D., Hanemann C.O., Ludolph A.C., Kassubek J. Laryngospasm: an underdiagnosed symptom of X-linked spinobulbar muscular atrophy // Neurology. 2005. Vol. 64. P. 753-754.

42. Forshew D.A., Bromberg M.B. A survey of clinicians' practice in the symptomatic treatment of ALS // Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord. 2003. Vol. 4. P. 258-263.

43. Kuhnlein P. et al. Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis // Nat. Clin. Pract. Neurol. 2008. Vol. 4. P. 366-374.

44. Paris G. et al. Clinical screening of oropharyngeal dysphagia in patients with ALS // Ann. Phys. Rehabil. Med. 2012. Vol. 55. P. 601-608.

45. Desport J.C. et al. Nutritional assessment and survival in ALS patients // Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord. 2000. Vol. 1. P. 91-96.

46. Dorst J. et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective observational study // J. Neurol. 2015. Vol. 262. P. 849-858.

47. Greenwood D.I. Nutrition management of amyotrophic lateral sclerosis // Nutr. Clin. Pract. 2013. Vol. 28. P. 392399.

48. Miller R.G. et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 2009. Vol. 73. P. 1218-1226.

49. Radunovic A., Annane D., Jewitt K., Mustfa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/ motor neuron disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. Vol. 4. CD004427. doi: 10.1002/14651858.CD004427.pub2

50. Onders R. P. et al. Amyotrophic lateral sclerosis: the Midwestern surgical experience with the diaphragm pacing stimulation system shows that general anesthesia can be safely performed // Am. J. Surg. 2009. Vol. 197. P. 386-390.

51. Forbes R.B., Colville S., Swingler R.J. Frequency, timing and outcome of gastrostomy tubes for amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease - a record linkage study from the Scottish Motor Neurone Disease Register // J. Neurol. 2004. Vol. 251. P. 813-817.

Глава 22. Нервно-мышечные заболевания

А.Г. Санадзе, А.С. Петрухин, Н.Н. Заваденко, Т.Н. Авакян, О.В. Гильванова, Д.В. Влодавец

22.1.1. Прогрессирующие мышечные дистрофии

Прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД) - гетерогенная группа наследственных заболеваний, характеризующихся прогрессирующей мышечной слабостью и атрофией скелетных мышц.

Код по МКБ-10: G71.0. Мышечная дистрофия.

22.1.1.1. КЛАССИФИКАЦИЯ

• ПМД Дюшенна.

• ПМД Беккера.

• ПМД Ландузи-Дежерина (лице-плече-лопаточная мышечная дистрофия).

• Конечностно-поясные формы ПМД:

- аутосомно-доминантные формы: 1А (миотилинопатия), 1В, 1С (кавеолинопатия), 1D, 1E, 1F, 1G;

- аутосомно-рецессивные формы: 2А (кальпаинопатия), 2В (дисферлинопатия), 2С, 2D, 2E, 2F (саркогликанопатии), 2G-2M.

• ПМД Эмери-Дрейфуса.

• Окулофарингеальная форма ПМД.

• Дистальные миопатии:

- дистальная миопатия типа 1 (MPD 1, Говерса-Ланга);

- миопатия Миоши (дисферлинопатия);

- миопатия Веландер;

- тибиальная («финская»; Удда) миопатия;

- миопатия Нонака (наследственная миопатия с включениями).

22.1.1.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Наиболее распространены ПМД Дюшенна (1 на 5000 новорожденных мальчиков), ПМД Беккера (1 на 20 000 новорожденных мальчиков) и ПМД Ландузи-Дежерина (1 на 16 000). Реже наблюдают конечностно-поясные формы ПМД (0,1-1,3 на 100 000), ПМД Эмери-Дрейфуса (1-2 на 100 000), окулофарингеальную ПМД, дистальные миопатии (1,3-3,3 на 100 000).

Источник KingMed

При врожденных структурных миопатиях и врожденных мышечных дистрофиях первые симптомы появляются с рождения. При ПМД Дюшенна - в 3-5 лет. В детстве, юности (как правило, до 20 лет) начинаются ПМД Беккера, большинство форм конечностно-поясных ПМД, ПМД Ландузи-Дежерина, ПМД Эмери-Дрейфуса (иногда их начало приходится на возраст позже 20 лет); во взрослом и пожилом возрасте - окулофарингеальная ПМД, дистальные ПМД, отдельные формы конечностно-поясных ПМД (1A, 1D).

ПМД Дюшенна, Беккера, а также Х-сцепленной формой ПМД Эмери-Дрейфуса болеют только лица мужского пола (за редчайшими исключениями). Конечностно-поясные формы ПМД одинаково часто наблюдают как у мужчин, так и у женщин.

22.1.1.3. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Все ПМД - генетически обусловленные заболевания. Гены ПМД, их локализация и белковые продукты, а также соответствующие коды MIM приведены в табл. 22.1.

Таблица 22.1. Генетическая характеристика наиболее распространенных форм прогрессирующей мышечной дистрофиии

MIM	Название	Наследование	Локализация гена	Ген	Белковый продукт гена
310200	ПМД Дюшенна	XP	Xp21.2	*DMD*	Дистрофин
310200	ПМД Беккера	XP	Xp21.2	*DMD*	Дистрофин
310300	ПМД Эмери-Дрейфуса, Х-сцепленная форма	XP	Xq28	Ген эмери-на, *(EMD)*	Эмерин
181350	ПМД Эмери-Дрейфуса, аутосомно-доминантная форма	АД	1q11-23	Ген лами-на A/C*(LMNA)*	Ламин A/C
604929	ПМД Эмери-Дрейфуса, аутосомно-рецессивная форма	AP	1q11-23	Ген лами-на A/C*(LMNA)*	Ламин A/C
158900	ПМД Ландузи-Дежерина	АД	4q35	*DUX4*	-
164300	Окулофарингеальная форма	АД	14q11.1	*PABP1*	Полиаденилин-ассоциированный белок
Конечностно-поясные ПМД, аутосомно-доминантные формы					
159000	1A	АД	5q31	*MFM3*	Миотилин
159001	1B	АД	1q21	*LMNA*	Ламин A/C
607801	1C	АД	3p25	*CAV3*	Кавеолин-3
603511	1D	АД	7q	*DNAJB6*	DNAJ/HSP40 Homolog, subfamily B, Member 6
601419	1E	АД	6q23	*DES*	Десмин
608423	1F	АД	7q32.1-q32.2	*TNPO3*	Транспортин 3
609115	1G	АД	4p21.22	*HNRNPDL*	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D-like protein
613530	1H	АД	3p25.1-p23	-	
Конечностно-поясные ПМД, аутосомно-доминантные формы					
253600	2A (Эрба)	AP	15q15.1-q21.1	*CAPN3*	Кальпаин-3
253601	2B	AP	2p13.1	*DYSF*	Дисферлин
253700	2C	AP	13q12	*SGCG*	γ-Саркогликан
608009	2D	AP	17q12-q21.33	*SGCA*	α-Саркогликан (адгалин)
604286	2E	AP	4q12	*SGCB*	β-Саркогликан (A3b)
601287	2F	AP	5q33	*SGCD*	δ-Саркогликан
601954	2G	AP	17q12	*TCAP*	Телетонин

254110	2H	АР	9q31-q34.1	*TRIM32*	Motif-containing protein-32
607155	2I	АР	19q13.3	*FKRP*	Фукутин-связанный белок
608807	2J	АР	2q31	*TTN*	Титин
609308	2K	АР	9q34.1	*POMT1*	О-манно-силтрансфераза-1
611307	2L	АР	11p13-p12	*ANO5*	Аноктамин 5
611588	2M	АР	9q31	*FKRP*	Фукутин
613150	2N	АР	14q24.3	*POMT2*	О-маннозил-трансфераза 2
613157	2O	АР	1p34	*POMGNT1*	O-mannose beta-1,2-N-acetylglucosa-minyltransferase
613818	2P	АР	3p21.31	*DAG1*	Dystrophin-associated glycoprotein 1
613723	2Q	АР	8q24.3	*PLEC1*	Плектин1

Окончание табл. 22.1

MIM	Название	Наследование	Локализация гена	Ген	Белковый продукт гена
615325	2R	АР	2q35	*DES*	Десмин
615356	2S	АР	4q35.1	*TRAPPC11*	Transport (Trafficking) protein particle complex, Subunit 11
615351	2T	АР	3p21.31	*GMPPB*	Mannose-1-phosphate guanyltransferase beta
616052	2U	АР	7p21.2-p21.1	*ISPD*	Isoprenoid synthase domain-containing protein

Примечание. Знаком «-» помечены неизвестные пока гены и белки. АД - аутосомно-доминантный тип наследования; АР - ауто-сомно-рецессивный тип наследования; ХР - Х-сцепленный рецессивный тип наследования.

Дистрофинопатии (ПМД Дюшенна и ее аллельная форма ПМД Беккера) связаны с мутациями гена дис-трофина *DMD* (локус Хр21.2). При ПМД Дюшенна функции дистрофина грубо нарушаются, а при ПМД Беккера они частично сохраняются, что и обусловливает менее тяжелое течение заболевания.

ПМД Ландузи-Дежерина наследуется аутосомно-доминантно (часто отмечают бессимптомные и стертые формы). Регуляторный ген *DUX4* локализован в хромосомных локусах 4q35.2 и 10qter.

Существуют три основных типа ПМД Эмери-Дрейфуса: с Х-сцепленным рецессивным, аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным наследованием. Х-сцепленная форма, связана с мутациями в гене *EMD* (Xq28), кодирующем белок нуклеарной мембраны эмерин. Формы с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным наследованием связаны с мутациями в гене*LMNA* (1q21.2), кодирующем белки ламины А и С. Изначально это заболевание было описано как Х-сцепленное, однако в настоящее время высказывается мнение, что аутосомно-доминантный тип наследования встречается не реже. Аутосомно-рецессивная форма описана всего у нескольких пациентов. В последнее время также установлено, что во многих случаях пациенты с ПМД Эмери-Дрейфуса не имеют мутаций в гене эмерина или ламина А/С. При этом заболевание связано с мутациями в генах
SYNE-1 (6q24) и *SYNE-2* (14q23), кодирующие белки

Nesprin-1 и Nesprin-2 (Nuclear Envelop Spectrin Repeat protein). Также была установлена взаимосвязь развития заболевания с мутациями в гене *FHL1* (протеин FHL1) и в гене *TMEM43* (протеин LUMA).

Окулофарингеальная форма ПМД имеет аутосом-но-доминантное наследование и связана с увеличением количества GCG-повторов в гене *PABN1* (14q11.2).

Конечностно-поясная ПМД включает около 30 различных форм. В 90% случаев отмечается ауто-сомно-рецессивный тип наследования и только в 10% - аутосомно-доминантный. Все виды конеч-ностно-поясной ПМД связаны с мутациями в генах белков сарколеммы, сократительных белков, а также мышечных ферментов. Наиболее распространенной является форма Эрба (2А), обусловленная мутацией в гене *CAPN3,* кодирующем протеин кальпаин-3.

Дистальная миопатия типа 1 (Говерса-Ланга) имеет аутосомно-доминантный тип наследования и вызвана мутацией гена *MYH7* (14q12). Миопатия Веландер чаще всего также наследуется по аутосомно-доминантному типу (2р13). Дистальная миопатия Миоши связана с мутацией в гене дисферлина (2р13.1), наследуется по аутосомно-рецессивному типу и является аллельной формой конечностно-поясной ПМД 2В типа. Тибиальная миопатия или дистальная миопатия Удда обусловлена мутациями в гене титина (2q31), миопатия Нонака - в гене *GNE* (9р12-р11).

22.1.1.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Для всех ПМД типичны мышечная слабость различной степени выраженности и мышечные атрофии. Тип распределения мышечной слабости при ПМД - один из основных диагностических критериев. Для каждой из форм ПМД характерно избирательное поражение определенных мышц при сохранности других, рядом расположенных.

В целом типичный миопатический симптомоком-плекс включает следующие признаки.

• Симметричную проксимальную мышечную слабость различной степени выраженности, постепенно развивающиеся атрофии мышц.

• Симптом Говерса: больной, для того чтобы подняться из положения лежа на спине, опирается руками об пол, затем поднимается, опираясь руками об колени («взбирается по себе»). Этот рано появляющийся симптом обусловлен слабостью мышц бедер и тазового пояса.

• Затруднения при ходьбе по лестнице - больной помогает себе с помощью рук, втаскивая себя при помощи перил и использует приставной шаг.

• Переваливающуюся («утиную») походку, связанную со слабостью мышц тазового пояса.

• Поясничный гиперлордоз, обусловленный слабостью мышц тазового пояса и спины.

• «Крыловидные» лопатки вследствие слабости подлопаточной мышцы, а также других мышц, фиксирующих лопатку.

• Псевдогипертрофию голеней вследствие жировой дегенерации мышц - гибель нормальных мышечных волокон и замена их на соединительную и жировую ткань (сила мышц при этом снижена).

• Ходьбу на цыпочках из-за контрактур ахилловых сухожилий.

• Сохранность экстраокулярных мышц, мышц лица.

Миопатический симптомокоплекс наиболее отчетливо выявляют при ПМД Дюшенна и Беккера.

• Для ПМД Дюшенна характерно раннее начало заболевания (в 3-5 лет), быстрое прогрессиро-вание, повышение показателей активности КФК в сотни раз, выраженная спонтанная активность, по данным игольчатой ЭМГ, отсутствие маркеров дистрофина в мышцах при иммуногистохимиче-ском исследовании. По мере прогрессирования мышечной слабости затрудняется самостоятельная ходьба, и уже в 8-12 лет больные вынуждены пользоваться инвалидным креслом, что провоцирует развитие S-образного сколиоза, остеопороза. К 15 годам у большинства больных развиваются дилатационная кардиомиопатия, а в последующем сердечная и дыхательная недостаточность. Интеллект умеренно снижен у 30% пациентов.
• Клинические проявления ПМД Беккера в целом напоминают таковые при форме Дюшенна, но течение заболевания более мягкое: дебют приходится на более поздний возраст (от 2 до 21 года, в среднем в 11 лет), летальный исход наступает позже (в 23-63 года). Однако у пациентов с ПМД Беккера раньше начинаются проявления дилата-ционной кардиомиопатии и сердечной недостаточности, от которых пациенты могут погибать даже раньше, чем потеряют способность к самостоятельному передвижению. Такие пациенты могут нуждаться в пересадке сердца.

• Конечностно-поясные формы ПМД также характеризуются развитием миопатического симптомокомплекса. ПМД Эрба по возрасту начала заболевания, скорости прогрессирова-ния и клиническим проявлениям напоминает форму Беккера, однако для нее не характерна кардиальная патология, кроме того, заболевание отмечают как у мальчиков, так и девочек. При других конечностно-поясных формах возможны слабость мышц лица и кардиомиопатия.

• ПМД Ландузи-Дежерина характеризуется выраженной слабостью мимических мышц, вследствие слабости круговой мышцы рта пациенты не могут свистеть, пить через соломинку. Исключением являются редко встречающиеся формы без слабости мимических мышц. Как правило, интактными остаются экстраокулярные мышцы (за исключением одного подтипа), мышцы языка и глотки. Вовлечение в процесс

широчайших мышц спины, трапециевидных, ромбовидных и передних зубчатых мышц приводит к формированию «крыловидных» лопаток. Развивается слабость двуглавой и трехглавых мышц плеча при относительно интактных дельтовидных мышцах. У некоторых пациентов отмечается изолированное вовлечение только плечевого пояса и рук с сохранностью трофики и двигательной функции нижних конечностей. В других случаях присоединяется слабость мышц тазового пояса и передних большеберцо-вых мышц с развитием степпажа. Характерен симптом Бивора: при наклоне головы вперед отмечается смещение пупка вверх вследствие напряжения мышц верхнего отдела брюшного пресса, что отражает слабость мышц нижней части живота. Дыхательная мускулатура в процесс не вовлекается. Мышечные атрофии часто бывают асимметричными. У ряда больных развивается снижение слуха, ретинопатия и нарушение сердечного ритма.

• ПМД Эмери-Дрейфуса характеризуется ранним развитием контрактур с которых нередко и отмечается дебют заболевания (чаще в ахилловых сухожилиях, локтевых суставах и задних мышцах шеи, из-за которых голова оказывается слегка запрокинутой). Характерно плече-лопа-точно-перонеальное распределение мышечной слабости и атрофий с сохранностью лицевой мускулатуры. Со временем может появляться слабость и в проксимальных мышцах ног с возникновением жалоб на затруднение при подъеме по лестнице и вставании со стула. У всех больных наблюдается развитие нарушения сердечной проводимости и кардиомиопатия.

• Основной симптом окулофарингеальной формы - медленно нарастающий билатеральный (возможно, несколько асимметричный) птоз. У 50% пациентов в процесс вовлекаются глазодвигательные мышцы с формированием офтальмопареза, однако диплопия встречается редко. Бульбарные нарушения обычно присоединяются по мере развития заболевания, однако в ряде случаев нарушения речи и дисфагия могут быть первым признаком болезни. У некоторых больных возможна негрубая слабость мимических и жевательных мышц. В дальнейшем может развиваться слабость мышц шеи и проксимальных отделов конечностей. Описана редкая форма, при которой глазные и бульбарные симптомы сочетаются с поражением дистальных отделов конечностей.

• Дистальные миопатии характеризуются преобладанием слабости дистальных мышц. При миопатии Веландер в наибольшей степени поражаются разгибатели пальцев и кистей рук. По мере прогрессирования заболевания вовлекаются дистальные мышцы ног, преимущественно разгибателей стоп. В 10% случаев первым признаком заболевания явлется поражение нижних конечностей или одновременно возникшая слабость в дистальных отделах рук и ног. При миопатии Миоши отмечается поражение икроножных мышц, больные плохо стоят на носках, часто спотыкаются. При миопатии Говерса (тибиальной миопатии) характерен степпаж из-за слабости перонеальной группы мышц. Через 5-10 лет присоединяется слабость кистей и мышц шеи, часто

отмечают «свисание» I пальца на ногах и V - на руках. При тибиальной миопатии чаще всего наблюдают изолированное поражение передних большеберцовых мышц, иногда развивается кардиомиопатия.

22.1.1.5. ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Сбор наследственного анамнеза может помочь установить тип наследования, однако это удается не всегда, так как достаточно часто наблюдают спорадические случаи, а при ряде ПМД возможны бессимптомное течение или стертая клиническая картина. Для диагностики важное значение имеют возраст начала заболевания и тип распределения мышечной слабости. Указания на слабость с рождения или с первого года жизни характерны для структурных миопатий и врожденных мышечных дистрофий.

При ПМД Дюшенна слабость мышц и изменения походки появляются в 3-5 лет. К 8-12 годам мышечная слабость распространяется практически на все группы мышц, что приводит к утрате способности к самостоятельному передвижению.

• При ПМД Беккера первые симптомы появляются в 7-20 лет, заболевание прогрессирует относительно медленно, способность к самостоятельному передвижению может сохраняться до 30 лет.

• При ПМД Эмери-Дрейфуса заболевание чаще всего дебютирует на первой-второй декадах жизни с контрактур в голеностопных и локтевых суставах, а также в разгибателях шей. В дальнейшем пациент отмечает медленно нарастающую слабость и атрофии с типичной локализацией в проксимальных мышцах верхних конечностей, плечевого пояса и перонеальных мышцах.

• ПМД Эрба может начинаться как в раннем детском (2 года), так и во взрослом (вплоть до 45 лет) возрасте. Дисферлинопатия (2В) обычно начинается в 12-39 лет (в среднем в 19 лет), сар-когликанопатия - до 10 лет.

• ПМД Ландузи-Дежерина чаще всего дебютирует в детском и юношеском возрасте с мимической слабости и птоза, хотя иногда наблюдают и позднее начало (вплоть до 50 лет), причем в последнем случае заболевание прогрессирует относительно медленно.

• Окулофарингеальная ПМД начинается в возрасте 40-60 лет с хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии, птоза, слабости лицевых мышц.
• Для миопатии Веландер характерно позднее начало (в 40-60 лет) со слабости мышц, разгибающих кисти, в последующем присоединяется слабость разгибателей стоп, появляется степ-паж. Миопатия Миоши начинается с симметричной слабости икроножных мышц в возрасте 20-50 лет, в последующем может присоединяться слабость рук и проксимальных отделов ног. Дистальная миопатия Говерса начинается в 1,526 лет со степпажа и выпадения ахилловых сухожильных рефлексов, через 5-10

лет присоединяется слабость кистей и мышц шеи. Тибиальная миопатия проявляется в 40-60 лет.

Физикальное обследование

При ПМД Дюшенна, Беккера, конечностно-пояс-ных формах наиболее выраженную слабость отмечают в пояснично-подвздошных мышцах, мышцах бедер, дельтовидных, двуглавых и трехглавых мышцах плеча. Менее выражена слабость в дистальных мышцах конечностей. Лицевые мышцы остаются сохранными.

Наряду с мышечной слабостью постепенно развиваются гипотрофии пораженных мышц вплоть до атрофии на поздних стадиях. При этом соседние мышцы могут быть полностью клинически интактны (например, при ПМД Ландузи-Дежерина дельтовидные мышцы длительное время сохраняются клинически интактными при выраженных атрофиях двуглавой и трехглавой мышц плеча). Впрочем, при игольчатой ЭЭГ выраженные изменения обнаруживают и в клинически интактных мышцах. Асимметричное распределение атрофий или атрофия части мышцы наиболее характерны также для ПМД Ландузи-Дежерина.

Птоз, лагофтальм и мимическая слабость без офтальмопареза характерны для ПМД Ландузи-Дежерина.

Псевдогипертрофии мышц голеней типичны для ПМД Дюшенна, Беккера, в меньшей степени - для ПМД Эрба. Мышцы при пальпации плотные, несмотря на увеличение объема, их сила снижена.

Ранние контрактуры ахилловых, локтевых суставов и задней группы мышц шеи типичны для ПМД Эмери-Дрейфуса. При ПМД Дюшенна и Беккера также могут развиваться контрактуры ахилловых сухожилий, а на поздних стадиях возможно развитие контрактур и в коленных суставах.
Сухожильные рефлексы часто отсутствуют, причем при формах с проксимальной мышечной слабостью в первую очередь выпадают коленные рефлексы, при дистальных формах, начинающихся с мышц ног, - ахилловы, а при форме Веландер - карпорадиальные.

Признаков поражения ЦНС не выявляют. Чувствительность и координация движений не нарушаются.

Лабораторные исследования

Креатинфосфокиназа (КФК) - фермент, содержащийся в основном в скелетных и сердечной мышцах. При нарушении целостности мышечной мембраны мышечная фракция КФК (КФК-ММ), свидетельствуя о некрозе мышечной ткани (рабдомиолиза). Уровень КФК-ММ, как правило, коррелирует со степенью активности процесса. На поздних стадиях заболевания активность КФК в крови снижается. При мио-патиях с

незначительной спонтанной активностью (структурные, митохондриальные, эндокринные мио-патии) КФК может оставаться остается в пределах нормы.

При ПМД Дюшенна концентрация КФК-ММ в крови повышается в 20-100 раз (более 10 000 ЕД/л), при ПМД Беккера - в 5-20 раз (более 5000 ЕД/л), при аутосомно-рецессивных формах конечностно-поясных ПМД 2А, 2В - в 5-80 раз, при саркогликано-патиях - в 15 раз и более. При большинстве аутосом-но-доминантных форм конечностно-поясных ПМД КФК в норме или слегка повышен (до 1000 ЕД/л). При ПМД Ландузи-Дежерина и Эмери-Дрейфуса концентрация КФК у большинства больных повышается умеренно (менее чем в 5-10 раз) или находится в пределах нормы. При большинстве дистальных мио-патий уровень КФК-ММ остается нормальным (хотя при некоторых других формах миопатий возможно его увеличение в 10-50 раз).

Инструментальные исследования

Игольчатая ЭМГ - один из важных методов оценки состояния мышц при ПМД. Она позволяет выявить первично-мышечный тип изменений и спонтанную активность, коррелирующую со степенью прогрес-сирования мышечной дистрофии. Средняя длительность ПДЕ снижена более чем на 12% от нормы, степень снижения косвенно отражает выраженность изменений в мышцах. Иногда регистрируют миопати-ческий паттерн: мелкие потенциалы накладываются друг на друга. Спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций и ПОВ отражает степень активности процесса. При медленно прогрессирующих ПМД выявляют единичные ПФ и ПОВ (0-3), при умеренном темпе прогрессирования ПМД их количество достигает 5-15. При быстротекущих ПМД (форма Дюшенна) в мышцах выявляют бурную спонтанную активность (количество потенциалов фибрилляций и ПОВ не поддается подсчету). По выраженности спонтанной активности можно судить и об эффективности поддерживающей терапии (так, при ПМД Дюшенна на фоне терапии глюкокортикоидами отмечают отчетливое снижение спонтанной активности).
Мышечная биопсия позволяет выявить атрофию и некроз мышечных волокон, вариабельность их диаметра, замещение соединительной тканью. При выявленном генетическом дефекте или при четкой клинической и ЭМГ-картине проведение биопсии необязательно.

Молекулярно-генетическая диагностика имеет важнейшее значение для подтверждения диагноза. В настоящее время разработаны молекулярно-генети-ческие методы выявления большинства наиболее распространенных ПМД. Наиболее значимыми методами на сегодняшний день являются поиск мутаций по специальным нервно-мышечным панелям или анализ мутаций в рамках полноэкзомного секвенирования.

Дополнительные исследования. Развитие слабости дыхательных мышц приводит к развитию дыхательной недостаточности, поэтому при ПМД Дюшенна, Беккера, конечностно-поясных формах проводят исследование функции внешнего дыхания.

При ПМД Дюшенна, Беккера, Эмери-Дрейфуса необходимо проведение ЭКГ, холтеровского монито-рирования ЭКГ (выявление нарушений ритма сердца) и эхокардиографии (выявление кардиомиопатии).

МРТ мышц является важным диагностическим методом, позволяющим оценить степень жировой дегенерации мышц, наличие отека и воспалительных изменений, что позволяет определить степень поражения каждой конкретной мышцы.

22.1.1.6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят в 2 этапа: на первом этапе подтверждают первично-мышечный характер патологии, на втором - уточняют тип миопатии. Первый этап сводится к выявлению миопатического симптомокомплекса и исключению спинальной/невральной мышечной атрофии с помощью ЭМГ.

Существенное повышение активности КФК в крови (10 000-20 000 ЕД/л), миопатический паттерн изменения ПДЕ и бурная спонтанная активность при игольчатой ЭМГ у мальчика, заболевшего в 3-5 лет, характерны для ПМД Дюшенна. Аналогичная картина возможна при конечностно-поясной форме ПМД, поэтому различить эти заболевания у мальчиков клинически практически невозможно. Не менее половины случаев являются спорадическими, поэтому сбор семейного анамнеза также не всегда эффективен. Уточнить диагноз позволяет только генетический анализ. Иногда бывает очень сложно различить ПМД Дюшенна и Беккера, в таких случаях диагноз уточняют при длительном наблюдении.

Значительное повышение активности КФК и выраженная спонтанная активность при ЭМГ в сочетании с проксимальной мышечной слабостью характерны для полимиозита и дерматомиозита. В детском возрасте полимиозит, в отличие от дерматомиозита, практически не наблюдается. Выявление кожных проявлений облегчает дифференциальную диагностику, однако в ряде случаев они появляются существенно позже мышечного синдрома. Как правило, дерматомио-зит имеет более отчетливое начало и более быстрое нарастание мышечной слабости и атрофий, чем ПМД. Дерматомиозит сопровождается симптомами воспалительного процесса (лихорадкой, повышением СОЭ); типично повышение титра анти-|о антител. Постановке диагноза помогают мышцы, генетический анализ.

Показано также назначение глюкокортикоидов, которое при дерматомиозите через 1,5-2 мес приводит к очевидному клиническому улучшению (впрочем, и при ПМД глюкокортикоиды иногда вызывают легкое клиническое улучшение и снижение спонтанной активности, по данным ЭМГ).

ПМД Ландузи-Дежерина, как правило, характеризуется четко очерченной клинической картиной, что позволяет диагностировать ее уже при осмотре.

В редких случаях при полимиозите отмечают лице-плечелопаточное распределение мышечной слабости, однако при этом наблюдают более быстрое течение (нарастание слабости в течение нескольких месяцев), появление анти-Jo антител, повышение СОЭ.

На ранних стадиях ПМД выраженное ограничение сгибания шеи и туловища может требовать проведения дифференциальной диагностики с синдромом ригидного человека.

Иногда ДМ может напоминать ПМД, но выявление миотонических феноменов (при клиническом обследовании) и миотонических разрядов (при исследовании спонтанной активности методом ЭМГ) позволяет исключить этот диагноз.
Возможны диагностические трудности при дис-тальных миопатиях. Дистальный тип распределения мышечной слабости традиционно связывают с полиневропатиями, что может привести к постановке неверного диагноза. При стимуляционной ЭМГ наблюдается снижение амплитуды М-ответа при нормальной СРВ, что ошибочно расценивается как аксональный тип поражения, хотя в данном случае снижение амплитуды М-ответа связано с первичной атрофией мышцы. Для постановки правильного диагноза важное значение имеет игольчатая ЭМГ, которая при дистальной миопатии позволяет выявить уменьшение длительности и амплитуды ПДЕ в отличие от их увеличения при невральном поражении.

При выявлении первично-мышечного типа изменений ЭМГ у больного с дистальной слабостью необходимо исключить спорадический миозит с включениями, для которого характерны поражение четырехглавой мышцы бедра, слабость в дистальных мышцах рук и поздний дебют. Для дифференциальной диагностики важное значение имеют данные биопсии (при дистальных миопатиях также иногда выявляют тельца включения).

22.1.1.7. ЛЕЧЕНИЕ

В настоящий момент радикального лечения ПМД не существует. Цель лечения - поддержание мышечной силы, предупреждение развития контрактур, ско-лиотических деформаций.

Немедикаментозное лечение

Чрезмерная физическая нагрузка, как и недостаточная, приводят к более быстрому прогрессирова-нию мышечной слабости. Ежедневная ЛФК позволяет поддерживать мышечный тонус и препятствует развитию контрактур. Комплекс ЛФК обязательно должен включать активные и пассивные упражнения, упражнения на растяжение и предупреждение контрактур, дыхательную гимнастику. Активный массаж с

разминанием мышц может усиливать мышечную слабость, поэтому рекомендован щадящий массаж.

Медикаментозное лечение

При ПМД Дюшенна в ряде случаев применяют преднизон по 0,75 мг/кг в сутки, лечение часто приходится прекращать в связи с осложнениями (стероидный СД, остеопороз и др.). Тем не менее применение преднизона на ранних стадиях заболевания может продлить способность к самостоятельному передвижению.

Хирургическое лечение

В некоторых случаях возможно хирургическое устранение контрактур и деформаций позвоночника, однако при этом необходимо помнить о возможности увеличения мышечной слабости за время восстановительного лечения (вплоть до потери способности к ходьбе).

При выраженном симптоме «крыловидных» лопаток в случае относительной сохранности двигательной функции мышц верхних конечностей применяется хирургическая фиксация лопаток к грудной клетке (скапуло-торакальный артродез), что приводит к увеличению объема движений верхних конечностей.

При нарушениях сердечного ритма в ряде случаев необходимо использование кардиостимулятора. Имплантация искусственного водителя ритма не предотвращает полностью риск внезапной кардиальной смерти, в связи с чем предпочтение отдается установке кардиовертера-дефибриллятора с функцией водителя ритма.

При окулофарингеальной мышечной дистрофии в случае выраженного птоза возможно рассмотрение вопроса о хирургической коррекции. При этом необходимо удостовериться, что сила мышц, участвующих в закрытии глаз, достаточна. В противном случае развитие лагофтальма в послеоперационном периоде может привести к тяжелым поражениям роговицы.

22.1.1.8. ПРОГНОЗ

Наиболее неблагоприятен прогноз при ПМД Дюшенна: уже к 8-12 годам больные теряют способность к самостоятельному передвижению, летальный исход наступает от сердечно-легочной недостаточности в 16-25 лет. При ПМД Беккера способность к самостоятельному передвижению может сохраняться до 30 лет, а летальный исход в среднем наступает к 40 годам. При ПМД Ландузи-Дежерина прогноз для жизни благоприятный, хотя некоторые больные на поздних стадиях теряют способность к самостоятельному передвижению. При ПМД Эмери-Дрейфуса прогноз для жизни обычно благоприятный, однако при этой форме возможна внезапная сердечная смерть (вследствие аритмий или кардиомиопатии). При конечностно-поясных ПМД прогноз зависит от формы миопатии: в частности при кальпаинопатии и дисферлинопатии через 10-30 лет от начала заболевания теряется способность к

самостоятельному передвижению; для саркогликанопатии типично более быстрое прогрессирование - в среднем через 10 лет от начала заболевания больные нуждаются в инвалидном кресле, летальный исход наступает в 20-30 лет.

22.1.2. Врожденные мышечные дистрофии и структурные миопатии

Врожденные миопатии - группа генетически обусловленных миопатий, характеризующихся ранним началом (обычно с рождения до 1 года), характерным симптомокомплексом (синдром «вялого ребенка») и непрогрессирующим или медленно прогрессирующим течением. Среди врожденных миопатий выделяют врожденные мышечные дистрофии и врожденные структурные миопатии.

Код по МКБ-10: G71.2. Врожденные миопатии.

22.1.2.1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Врожденные (конгенитальные) мышечные дистрофии

• Врожденные мышечные дистрофии, связанные с дефектами белков внеклеточного матрикса:

- врожденная мышечная дистрофия, связанная с дефицитом ламинина-α_2 (MDC1A, мерозин-негативная);

- врожденная мышечная дистрофия Ульриха (склероатоническая).

• Врожденная мышечная дистрофия, связанная с дефицитом интегрина-α_7 (ITGA7).

• Гликозилтрансферазные врожденные мышечные дистрофии:

- синдром Уолкера-Варбурга (WWS);

- врожденная мышечная дистрофия с поражением мышц, глаз и мозга (MEB);

- врожденная мышечная дистрофия Фукуямы (FCMD);

- врожденная мышечная дистрофия со вторичным дефицитом ламинина 1 (MDC1B);

- врожденная мышечная дистрофия со вторичным дефицитом ламинина 2 (MDC1C);

- врожденная мышечная дистрофия с умственной отсталостью и пахигирией (мутация LARGE, MDC1D).

• Дефекты белков эндоплазматического ретикулу-ма (синдром ригидного позвоночника, RSMD1).

Врожденные структурные миопатии.

• Болезнь «центрального» стержня.

• Миопатия с множественными стержнями.

• Немалиновая миопатия.

• Миотубулярная (центронуклеарная) миопатия.

• Миопатия с диспропорцией типов мышечных волокон.

В последние годы выделен целый ряд новых форм заболевания с различными типами дефектов: миопатия с мини-стержнями, с «зебровидными» тельцами, с редуцированными тельцами, саркотубулярная миопатия и др.

22.1.2.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность врожденных мышечный дистрофий в среднем в Европе составлет 4,6 случая на 100 000 населения. Наиболее распространена меро-зин-дефицитная форма (40% всех врожденных мышечных дистрофий). Врожденная мышечная дистрофия Фукуямы распространена в Японии (7-12 на 100 000 детей), в Европе ее выявляют редко. На врожденные структурные миопатии приходится приблизительно 14% всех миопатий. Среди структурных миопатий чаще наблюдают немалиновую (20%), болезнь центрального стержня (16%), миопатию с множественными стержнями (14%). Большинство врожденных миопатий одинаково часто наблюдают и у мальчиков, и у девочек.

22.1.2.3. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Все врожденные мышечные дистрофии наследуются по аутосомно-рецессивному типу, для большинства из них установлен генетический дефект. Мерозин-негативная врожденная мышечная дистрофия связана с делециями локуса 6q22 (белок ламинин-α_2), тяжесть клинических проявлений зависит от выраженности генетического дефекта: при полном отсутствии меро-зина в мышцах наблюдают тяжелое течение, при его недостаточности - более легкое. Врожденная мышечная дистрофия Фукуямы обусловлена мутацией гена, расположенного в локусе 9q31-q33 и кодирующего белок фукутин. Синдром Уолкера-Варбурга связан с мутацией гена *POMT1* (9q34.1).

22.1.2.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Большинство врожденных миопатий и дистрофий проявляется синдромом «вялого ребенка»*(«floppy-baby»)*.

Клинические проявления синдрома «вялого ребенка» сводятся к выраженной мышечной гипотонии, слабому сопротивлению мышц при пассивных движениях, недержанию головы, задержке моторного развития, гипермобильности суставов.

Данный синдром также наблюдается при спинальных мышечных атрофиях и других врожденных заболеваниях ЦНС, болезнях обмена (гликогенозы, аминоацидурии) и др. До 80% случаев синдрома обусловлены первичным поражением ЦНС.
Классической формой врожденной мышечной дистрофии можно считать мерозин-негативную форму.

Наряду с синдромом «вялого ребенка» отмечаются слабость лицевой мускулатуры, мышц туловища и дыхательной мускулатуры. У большинства больных развиваются контрактуры тазобедренных, коленных и локтевых суставов, разгибателей шеи, сколиоз, позже может присоединиться наружная офтальмоплегия. Несмотря на задержку моторного развития, большинство детей способны самостоятельно сидеть, некоторые могут самостоятельно ходить (при частичном дефиците мерозина). Тяжесть проявлений зависит от выраженности генетического дефекта, в легких случаях развивается проксимальная мышечная слабость с контрактурами с фенотипом ПМД Эмери-Дрейфуса. Мышечная слабость не прогрессирует либо прогрессирует очень медленно. При ЭМГ выявляют первично-мышечный тип изменений, при этом спонтанная активность мышечных волокон либо отсутствует, либо незначительна. При исследовании проводящей функции периферических нервов у многих больных обнаруживают умеренно выраженную сенсомотор-ную демиелинизирующую полиневропатию, не вносящую существенного вклада в клиническую картину. В некоторых случаях отмечается легкая задержка умственного развития, однако у большинства больных интеллект сохранен. У 30% детей могут отмечаться эпилептические приступы.

Для врожденной мышечной дистрофии Фукуямы типичны выраженная мышечная слабость (дети либо не способны самостоятельно ходить, либо начинают ходить только в возрасте 2-8 лет), симптоматическая эпилепсия (у 50%), умственная отсталость, офтальмологическая патология (микрофтальмия, гипоплазия сетчатки, катаракта, близорукость, косоглазие). Характерны множественные и разнообразные изменения на МРТ (дисплазия, агирия, расширение желудочков, кисты). Смерть чаще всего наступает до 11 лет от дыхательной недостаточности.
Для врожденной мышечной дистрофии Ульриха, помимо синдрома «вялого ребенка», характерны кифоз, контрактуры проксимальных суставов, гипермобильность дистальных суставов, дисплазия тазобедренных суставов, гиперкератоз. Способность к самостоятельной ходьбе зависит от тяжести течения, однако к 2-10-ти годам, как правило, утрачивается из-за выраженных контрактур. Смерть наступает от дыхательной недостаточности на 1-2-м десятилетиях жизни.

Синдром Уолкера-Варбурга - одно из самых тяжелых врожденных нервно-мышечных заболеваний (средняя продолжительность жизни - 9 мес). Наблюдаются многочисленные врожденные аномалии: менингоцеле, агирия, агенезия мозолистого тела, гипоплазия пирамидного тракта, вентрикуломегалия, микроцефалия, микрофтальмия, гипоплазия зрительных нервов, катаракта, глаукома, синдром «вялого ребенка», бульбарные нарушения.

22.1.2.5. ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Первые симптомы могут появиться внутриутробно (слабое шевеление плода). Мышечная слабость обычно присутствует с рождения или возникает в первые месяцы жизни. Типична задержка моторного развития: дети поздно начинают держать голову, переворачиваться и садиться. Из-за слабости мышц спины больные не могут сидеть с прямой спиной, впоследствии развивается кифосколиоз.

Выяснение семейного анамнеза может помочь установить тип наследования. При болезни центрального стержня в семейном анамнезе могут быть указания на случаи злокачественной гипертермии.

Физикальное обследование

Для новорожденных с врожденной миопатией типичны гипотония, пониженная двигательная активность, отставание в моторном развитии, слабое сосание. При некоторых формах отмечают офтальмопарез (врожденная мышечная дистрофия Фукуямы, центро-нуклеарная миопатия), птоз, мимическую слабость (мерозин-дефицитная врожденная мышечная дистрофия, немалиновая миопатия).
При врожденных мышечных дистрофиях доминирует слабость в проксимальных отделах конечностей, для структурных миопатий характерны диффузная мышечная слабость и умеренные гипотрофии.

Часто наблюдаются переразгибание в суставах либо их сгибательные контрактуры. Возможны множественные костно-суставные деформации (дисплазия тазобедренных суставов, деформации пальцев, грудины). Сухожильные рефлексы снижены или отсутствуют. Чувствительных и координаторных нарушений не выявляют.

Интеллект при мерозин-негативной врожденной мышечной дистрофии обычно нормальный, а при синдроме Уолкера-Варбурга и врожденной мышечной дистрофии Фукуямы снижен.

Лабораторные исследования

Наиболее высокий уровень КФК-ММ наблюдают при гликозилтрансферазных формах (врожденная мышечная дистрофия Фукуямы, синдром Уолкера-Варбурга и др.), в меньшей степени при врожденной мышечной дистрофии Ульриха, миопатии с синдромом ригидного позвоночника и интегрин-дефицитной врожденной мышечной дистрофии. При мерозин-дефицитной врожденной мышечной дистрофии уровень КФК зависит от тяжести заболевания (повышен в 2-150 раз). Для структурных миопатий характерны нормальные или незначительно повышенные показатели КФК.

Инструментальные исследования

Морфологическое исследование - основной метод диагностики структурных миопатий. При болезни центрального стержня световая микроскопия позволяет выявить центральные стержни (уплотненные структуры с четкими контурами, расположенные вдоль всего мышечного волокна), при немалиновой миопатии - палочковидные тельца, при центронукле-арной миопатии - центрально расположенные ядра не менее чем в 50% мышечных волокон. Врожденная миопатия с диспропорцией типов мышечных волокон характеризуется атрофией мышечных волокон I типа (их диаметр на 45-54% меньше, чем у волокон II типа). Характерны разрастание соединительной ткани, вариабельность диаметра мышечных волокон, их атрофия и некроз (последние редки при структурных миопатиях).

ЭМГ при врожденных миопатиях позволяет подтвердить первично-мышечный характер патологии. Длительность ПДЕ обычно умеренно снижена (не более чем на 20%); амплитуда ПДЕ может быть снижена, слегка повышена или быть в норме; миопатический паттерн характерен. Спонтанная активность либо отсутствует, либо представлена единичными потенциалами фибрилляций и положительными острыми волнами.

При стимуляционной ЭМГ иногда выявляют незначительное снижение скоростей проведения по сенсорным и моторным нервам (в частности, при мерозин-негативной врожденной мышечной дистрофии).

МРТ головного мозга при некоторых врожденных миопатиях позволяет выявить агирию, понто-церебеллярную гипоплазию, энцефаломенингоцеле и другую патологию. Наиболее грубые изменения наблюдают при синдроме Уолкера-Варбурга, менее выраженные - при врожденной мышечной дистрофии Фукуямы, врожденной мышечной дистрофии с поражением мышц, глаз, мозга.

22.1.2.6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Синдром «вялого ребенка» может развиться как при патологи ЦНС, так и при мышечных заболеваниях, поэтому первый этап дифференциальной диагностики направлен на определение уровня поражения нервной системы. В первую очередь показана ЭМГ (хотя у детей первого года жизни выполнить исследование на должном уровне достаточно сложно). Также применяют мышечную биопсию и генетический анализ [для исключения спинальной мышечной атрофии (СМА) Верднига-Гоффмана].

На втором этапе определяют форму врожденной структурной миопатии или врожденной мышечной дистрофии. В настоящий момент основным методом дифференциальной диагностики является мышечная биопсия.

22.1.2.7. ЛЕЧЕНИЕ

Специфической терапии не существует, цель лечения - коррекция ортопедических нарушений (дис-плазия тазобедренных суставов, сколиоз), профилактика контрактур, поддержание мышечной силы, лечение кардиомиопатии и симптоматической эпилепсии.

Немедикаментозное лечение

Применяют общепринятые при миопатиях методы (ЛФК, массаж).

Медикаментозное лечение

Проводят витамино- и антиоксидантную терапию. При симптоматической эпилепсии назначаются про-тивоэпилептические препараты.

Хирургическое лечение

В некоторых случаях необходимо хирургическое лечение контрактур, сколиоза.

22.1.2.8. ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от формы врожденной миопатии. При синдроме Уолкера-Варбурга, быстропрогресси-рующей немалиновой миопатии прогноз неблагоприятный, летальный исход наступает в течение первых лет жизни. При мерозин-дефицитной врожденной мышечной дистрофии, врожденной мышечной дистрофии Фукуямы продолжительность жизни существенно больше, хотя при тяжелых формах этих заболеваний летальный исход может наступить в детском или юношеском возрасте (10-20 лет). При структурных миопатиях в большинстве случаев течение непрогрессирующее.

22.1.3. Митохондриальные миопатии и энцефаломиопатии

Митохондриальные миопатии и энцефаломиопа-тии - группа заболеваний, обусловленных генетическими дефектами митохондрий, сопровождающимися нарушением тканевого дыхания.

Код МКБ-10: G71.3. Митохондриальная миопатия, не классифицированная в других рубриках. H49.8. Синдром Кернса-Сейра. H49.4. Хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия. G40.4. MERRF-синдром.

22.1.3.1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Спектр митохондриальных болезней весьма широк, но только часть из них приводит к развитию первично-мышечной патологии. Наиболее распространены следующие митохондриальные заболевания и синдромы, сопровождающиеся миопатией.

• Митохондриальная миопатия с лактат-ацидо-зом и инсультоподобными эпизодами (MELAS - Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke episodes).

• Миоклонус-эпилепсия с «рваными красными волокнами» (MERRF - Myoclonic epilepsy with ragged red fibers).

• Хроническая наружная прогрессирующая офтальмоплегия.

• Синдром Кернса-Сейра.

• Генетически обусловленные формы дефицита карнитина (недостаточность карнитин-пальми-тоил трансферазы и др.).

22.1.3.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Точные данные о распространенности митохон-дриальных заболеваний отсутствуют, наблюдают их достаточно редко.

22.1.3.3. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

К нарушению функции митохондрий приводят точечные мутации или делеции различной длины митохондриальной ДНК. Наиболее выраженные изменения наблюдаются в тканях с интенсивным обменом (мышцы, мозг, сердце и др.). Часто поражаются экстраокулярные мышцы, так как они содержат в несколько раз большее количество митохондрий, чем скелетные мышцы.

Гистологический маркер митохондриальных мио-патий - нарушение синтеза белков в митохондриях. Скопление увеличенных митохондрий под сарколеммой обусловливает характерную морфологическую картину «рваных красных волокон» (при окраске по Гомори).

Для митохондриальных миопатий характерно явление гетероплазмии - различное соотношение нормальных и мутантных митохондриальных ДНК в клетках, что влияет на тяжесть клинических проявлений.

Синдром MERRF в большинстве случаев обусловлен мутацией A8344G, MELAS - мутацией A3243G (80% случаев). Для митохондриальной патологии характерно наследование по материнской линии, часто наблюдают спорадические случаи.

22.1.3.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Для митохондриальных миопатий характерна полиорганность поражения, относительная динамичность симптомов, наличие эпилептических приступов, инсультоподобных эпизодов, пигментный ретинит, мозжечковая атаксия, нейросенсорная тугоухость, нарушение проводимости сердца и др. симптомы. Выраженность клинической симптоматики варьирует от субклинических изменений до тяжелых фатальных случаев, что связано с уровнем гетероплаз-мии и выраженностью митохондриального дефекта.

Синдром MERRF характеризуется сочетанием мио-патии, миоклонии (60%), эпилептических приступов (45%), атаксии, деменции, атрофии зрительных нервов (20% случаев) и тугоухости. В 20% случаев наблюдается аксональная полиневропатия.

MELAS характеризуется началом в детском возрасте, низкорослостью, инсультоподобными эпизодами (85%), многократными приступами рвоты (90%), тугоухостью (25%), миоклонической эпилепсией, деменцией (50%), умеренной проксимальной миопатией, хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегией.

Для синдрома Кернса-Сейра характерны хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия, проксимальная мышечная слабость (90%), дисфа-гия (50%), нарушение проводимости сердца, атаксия (90%), пигментная ретинопатия, тугоухость (90%). Существует изолированная хроническая наружная прогрессирующая офтальмоплегия, связанная с мито-хондриальной патологией, которая обычно дебютирует в зрелом возрасте.

22.1.3.5. ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Синдром MERRF чаще всего начинается в юношеском возрасте, синдром MELAS - в среднем в 10 лет (от 2 до 40), синдром Кернса-Сейра - до 20 лет. Изолированная хроническая наружная офтальмоплегия обычно начинается поздно. Течение митохондриальных заболеваний чаще медленно прогрессирующее.

Физикальное обследование

Возможны птоз различной степени выраженности, чаще двусторонний (асимметричный или симметричный), наружный офтальмопарез (ограничение подвижности глазных яблок, не укладывающееся в топику поражения глазодвигательных нервов, диплопия, более выраженная при крайних отведениях глазных яблок), слабость мимической мускулатуры. Мышечная слабость умеренная, больше выражена в проксимальных отделах конечностей. Сухожильные рефлексы часто сохранны. Возможны контрактуры ахилловых сухожилий.

Лабораторные исследования

Биохимическими маркерами митохондриальных заболеваний являются концентрация в крови лактата, пирувата. Концентрацию лактата в крови определяют натощак и на фоне пищевой нагрузки (глюко-зотолерантный тест); лактат-ацидоз характерен для синдромов MELAS, MERRF, Кернса-Сейра (у 80% больных) и других митохондриальных заболеваний. При митохондриальных заболеваниях также может выявляться аминоацидурия. Повышение активности КФК в крови наблюдают при синдроме MELAS; при синдроме MERRF уровень КФК чаще нормален.

ДНК-диагностика

Исследуют митохондриальную ДНК клеток крови на известные мутации.

Инструментальные исследования

При игольчатой ЭМГ обычно выявляют первично-мышечный тип изменений ПДЕ, хотя в части случаев их параметры могут быть в пределах нормы; часто отмечают умеренное снижение длительности ПДЕ при повышенной амплитуде. Спонтанная активность при митохондриальной патологии либо отсутствует, либо минимальна. При синдроме MELAS возможно незначительное снижение скоростей проведения по сенсорным и моторным нервам.

КТ, МРТ при синдроме MELAS позволяют выявить множественные очаги, не укладывающиеся в границы сосудистых бассейнов.

Морфологическим маркером митохондриальных миопатий считают «рваные красные волокна» в скелетных мышцах (выявляют при синдроме MERRF и в 98% случаев - при синдроме Кернса-Сейра). В ряде случаев феномен «рваных красных волокон» отсутствует; точность исследования можно повысить с помощью гистохимической оценки активности мито-хондриальных ферментов.

В качестве более щадящего скринингового метода диагностики можно использовать цитохимический анализ лимфоцитов.

22.1.3.6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Сочетание симптоматической эпилепсии, мио-клонии, инсультоподобных эпизодов и миопатии позволяет заподозрить митохондриальную патологию. Выявление лактат-ацидоза подтверждает это предположение. Далее проводят мышечную биопсию (или цитохимический анализ лимфоцитов) и ДНК-диагностику. При отсутствии характерных для митохондриальной патологии биохимических, морфологических маркеров диагноз митохондриальной миопатии не исключается.
В этом случае могут помочь пробный курс лечения и динамическое наблюдение.

Затруднения в дифференциальной диагностике может вызвать изолированная легкая миопатия без энцефалопатических, офтальмологических нарушений. ПМД в данном случае можно исключить с помощью игольчатой ЭМГ. Для дифференциальной диагностики со структурными миопатиями проводят мышечную биопсию.

Хроническая наружная прогрессирующая офтальмоплегия, помимо митохондриальной патологии, может быть обусловлена миастенией, эндокринной офтальмопатией, офтальмофарингеальной ПМД, синдромом Миллера-Фишера.

Для миастении характерны динамичность клинических проявлений, синдром патологической мышечной утомляемости, нарушение нервно-мышечной передачи по

данным декремент-теста, положительная реакция на введение неостигмина метилсульфата. Более сложна дифференциальная диагностика при врожденной миастении, при которой возможен умеренно выраженный синдром патологической мышечной утомляемости и незначительный блок нервно-мышечной передачи с неполной или недостаточной реакцией на неостигмина метилсульфат. В то же время при митохондриальной миопатии также возможны легкое нарушение нервно-мышечной передачи и слабоположительная реакция на введение неостигми-на метилсульфата. В диагностически затруднительных случаях проводят мышечную биопсию, а также кураре-тест.

Эндокринную миопатию исключают с помощью УЗИ глазниц (отек ретробульбарной клетчатки, утолщение мышц), щитовидной железы, а также определения концентрации гормонов щитовидной железы в крови.

Офтальмофарингеальная ПМД отличается от мито-хондриальной офтальмопатии выраженной спонтанной активностью мышечных волокон (игольчатая ЭМГ) и повышенной активностью КФК в крови.

Синдром Миллера-Фишера (вариант синдрома Гийена-Барре с глазодвигательными нарушениями) отличается от митохондриальных миопатий острым началом, быстрым развитием симптоматики (в течение месяца). Диагноз подтверждают с помощью игольчатой ЭМГ (ДРП) и исследования проводящей функции периферических нервов (признаки демиели-низации). Следует помнить, что при митохондриаль-ных миопатиях может развиться умеренно выраженная ПНП, чаще сенсорная (синдромы MERRF, MELAS, Кернса-Сейра). При синдроме Миллера-Фишера в 90% случаев выявляют антитела GQ1b.

22.1.3.7. ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

Рекомендуют общее для всех миопатий лечение: ЛФК, массаж.

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия включает энерго-тропные препараты, витамины, антиоксиданты. Назначение L-карнитина (по 50-75 мг/кг в сутки), препаратов коэнзима Q_{10} (по 30-90 мг/сут), янтарной кислоты (по 50-100 мг/сут), витаминов (рибофлавин, никотинамид, аскорбиновая кислота) часто приводит к частичному регрессу симптоматики. При симптоматической эпилепсии назначаются противоэпилептические препараты.

22.1.3.8. ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от формы митохондриальной патологии, характера дефекта митохондриальной ДНК и уровня гетероплазмии. При синдроме MELAS

продолжительность жизни от начала заболевания достигает 20-40 лет, причиной летального исхода могут быть сердечно-легочная недостаточность, ЭС. При синдроме Кернса-Сейра летальный исход наступает к 30-40 годам. При изолированной хронической наружной офтальмоплегии продолжительность жизни не сокращается, хотя в ряде случаев наступает полная офтальмоплегия.

22.1.4. Воспалительные миопатии

Воспалительные миопатии - разнородная группа приобретенных миопатий, характеризующаяся воспалительными изменениями в мышцах, мышечной слабостью и атрофиями. Наиболее распространенные и клинически значимые воспалительные миопатии - полимиозит и дерматомиозит. Разнообразие клинических проявлений этих заболеваний обусловлено тем, что в патологический процесс вовлекаются в различных сочетаниях структурные элементы мышцы - мышечные волокна, соединительная ткань, сосудистая система. Нередко отмечается сочетание с онкологическими заболеваниями и в виде перекрестного синдрома с другими заболеваниями соединительной ткани.

Коды по МКБ-10: M33.0. Юношеский дерма-томиозит. M33.1. Другие дерматомиозиты. M33.2. Полимиозит. G72.4. Воспалительная миопатия, не классифицированная в других рубриках.

22.1.4.1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Воспалительные миопатии классифицируют следующим образом (Hilton-Jones D., 2001).

• Идиопатические воспалительные миопатии.

- Полимиозит.

- Дерматомиозит.

- Миозит с включениями.

• Воспалительные миопатии, сочетающиеся с заболеваниями соединительной ткани.

- Системная красная волчанка.

- Склеродермия.

- Синдром Шегрена.

- Ревматоидный артрит.

- Другие заболевания соединительной ткани.

• Инфекционные воспалительные миопатии.

- Вирусные (вирусы Коксаки, гриппа, ВИЧ и др.).

- Паразитарные.

- Бактериальные.

- Грибковые.

• Другие воспалительные миопатии.

- Эозинофильный миозит.

- Воспалительные миопатии, сочетающиеся с васкулитом.

- Гранулематозные (например при саркоидозе).

- Орбитальный миозит.

- Макрофагальный миофасциит.

В клинической практике удобно пользоваться представленной ниже классификацией идиопатических воспалительных миопатий.

• Полимиозит идиопатический с дебютом во взрослом возрасте.

• Дерматомиозит идиопатический с дебютом во взрослом возрасте.

• Детский дерматомиозит.

• Полимиозит в сочетании с коллагенозами.

• Паранеопластические полимиозит и дермато-миозит.

22.1.4.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность воспалительных миопатий составляет приблизительно 1-5 на 100 000 населения. Заболеваемость дерматомиозитом и полимиозитом - 0,2-0,8 на 100 000. Миозит с включениями встречают с частотой 4,9 на 1 млн, вероятность у лиц после 50 лет - 16 на 1 млн. Женщины болеют в 2 раза чаще мужчин, миозит с включениями у мужчин встречают в 3 раза чаще, чем у женщин.

22.1.4.3. ПАТОГЕНЕЗ

Дерматомиозит и полимиозит - аутоиммунные заболевания, поддающиеся иммуносупрессивной терапии. Долгое время считали, что полимиозит и дерматомиозит - одно и то же заболевание и отличие заключается только в кожных проявлениях при дерматомиозите, однако сейчас достоверно установлено, что эти заболевания имеют различный патогенез.
В патогенезе дерматомиозита основное значение имеет гуморальный иммунитет (аутоантитела), в то время как при полимиозите - клеточный (аутоагрес-сивные Т-клетки). При этом изначальная причина инициирования обоих видов аутоагрессии окончательно не выяснена. Причина возникновения миозита с включениями также неясна.

22.1.4.4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Полимиозит и дерматомиозит проявляются симметричной проксимальной мышечной слабостью и атро-фиями, на ранних стадиях могут наблюдаться миал-гии (у 30-40% больных), при выраженных атрофиях отмечается отсутствие проксимальных сухожильных рефлексов. При отсутствии лечения могут развиться нарушения глотания, слабость мышц шеи, туловища и дыхательной мускулатуры. Интактными остаются глазные мышцы. Дерматомиозит развивается более остро (в течение нескольких недель), полимиозит - подостро (от нескольких недель до нескольких месяцев), полимиозит возникает у взрослых после 20 лет (чаще после 40), крайне редко встречается у детей. Случаи дерматомиозита описаны у детей 5-14 лет. Если ребенку меньше 16 лет, наличие полимиозита маловероятно. В этом случае необходимо тщательное всестороннее обследование ребенка для исключения какого-то другого заболевания, например разного рода мышечных дистрофий, также вызывающих гибель мышечных волокон.

Миозит с включениями представляет наибольшие трудности для диагностики и лечения. Как правило, он начинается в возрасте старше 50 лет, но описаны случаи его возникновения и в более молодом возрасте. Заболевание развивается настолько постепенно, что больные не могут точно сказать, когда же появились первые признаки. Миозит с включениями представляет собой хроническую воспалительную миопатию со слабостью проксимальных и дистальных мышц верхних и нижних конечностей. Однако поражение дистальных мышц возникает раньше проксимальных, больные жалуются на частые неожиданные падения. Основной может быть жалоба на нестабильность коленных суставов, возможны слабость и атрофия четы-
рехглавых мышц бедра. Одно из основных отличий миозита с включениями от полимиозита и дермато-миозита - преобладание дистальной слабости над проксимальной (страдают сгибатели пальцев, тыльные сгибатели стопы). Вторая особенность - асимметричное поражение мышц. Возможна умеренная слабость мышц лица (что редко встречают при дерматомиозите и полимиозите). Возможно раннее появление дисфагии. Специфические антитела при миозите с включениями выявляют реже, чем при полимиозите и дерматомиозите.

22.1.4.5. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Креатинфосфокиназа

При полимиозите и дерматомиозите концентрация КФК-ММ в 5-50 раз превышает норму. Более высокие цифры КФК отмечаются при остром течении. Иногда наблюдают формы «холодного» полимиозита в сочетании с коллагенозами без повышения активности КФК. Прямой зависимости между этим показателем и степенью прогрессирования заболевания не отмечено, тем не менее на фоне лечения уровень КФК снижается.

Миозит с включениями характеризуется нормальными либо слегка повышенными цифрами КФК.

Может повышаться уровень ревматоидного фактора (у 50% больных полимиозитом/дерматомио-зитом), антинуклеарных антител (у 50% больных полимиозитом/дерматомиозитом). Характерно повышение уровня АЛТ и АСТ.

Часто при полимиозите/дерматомиозите выявляют повышение СОЭ, у 50% больных - лейкоцитоз.

При остром течении полимиозита/дерматомиозита возможна умеренная миоглобинурия.

Антитела, выявляемые при воспалительных мио-патиях, делятся на миозит-специфические и миозит-ассоциированные. Миозит-специфические антитела имеют специфичность для воспалительных миопатий, достигающую 90%. Они направлены против различных ядерных и цитоплазматических структур, играющих ключевую роль в процессе транскрипции генов и синтеза белков. Основными из них являются антисин-тетазные антитела (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Ha, Zo), направленные против т-РНК-синтетаз, анти-SRP-антитела (от англ. Signal Recognition Particle) - против сигнал-распознающей частицы, играющей важную роль в трансляции м-РНК, а также анти-Mi2 антитела - против комплекса ремоделинга хроматина.
Миозит-ассоциированные антитела повышены примерно в 50% случаев и обычно выявляются, когда воспалительная миопатия развивается в рамках перекрестных синдромов с другими заболеваниями соединительной ткани (склеродермия, болезнь Шегрена и др.), однако могут встречаться и при изолированном полимиозите или дерматомиозите. К ним относятся анти-Ro, анти-Ku, анти-PM/Scl и анти-иU1RNP.

22.1.4.6. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Игольчатая ЭМГ - один из основных методов диагностики воспалительных миопатий. Исследование проводят в проксимальных мышцах (дельтовидная, четырехглавая). Выявляют первично-мышечные изменения ПДЕ: часто отмечают миопатический паттерн, средняя длительность ПДЕ снижена на 20-70%, амплитуда до начала лечения снижена, на фоне длительной терапии глюкокортикоидами может быть

повышена, отмечают выраженную полифазию. Один из основных признаков воспалительных миопатий - выраженная спонтанная активность: до лечения количество фибрилляций и положительных острых волн часто не поддается подсчету, возможны гигантские положительные острые волны, свидетельствующие о массивном некрозе мышечных волокон. Наличие псевдомиотонических разрядов отражает нестабильность мембран мышечных клеток. Уже через месяц терапии глюкокортикоидами в адекватных дозах отмечают резкое снижение выраженности спонтанной активности: сначала исчезновение псевдомиото-нических разрядов, если

они были, затем уменьшение количества потенциалов фибрилляций вплоть до их исчезновения, в последнюю очередь уменьшается количество положительных острых волн, при этом средняя длительность потенциалов также постепенно нормализуется. Резкое уменьшение или отсутствие спонтанной активности - признак медикаментозной ремиссии, в этом случае можно начать снижение дозы иммуносупрессивной терапии. *Мышечная биопсия* при идиопатических воспалительных миопатиях выявляет некроз мышечных волокон, периваскулярную и интерстициальную воспалительную клеточную инфильтрацию Т-лимфоцитами и моноцитами, перифасцикулярную атрофию. При миозите с включениями в дополнение к воспалительным изменениям обнаруживают тельца-включения.

Для гистологической диагностики миозита с включениями используют незамороженную мышечную ткань. Биопсию лучше проводить в дельтовидной мышце, так как четырехглавая часто бывает сильно атрофирована и результаты ее морфологического исследования могут быть ошибочными.

22.1.4.7. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При подозрении на полимиозит следует помнить некоторые особенности. Характерное сочетание «боль + мышечная слабость + атрофии» может отсутствовать, так как иногда полимиозит протекает безболезненно. При выявлении воспалительной миопатии у больных старше 50 лет в первую очередь следует думать о миозите с включениями, часто ошибочно расцениваемом как полимиозит. Дерматомиозит, особенно в пожилом возрасте, часто имеет паранеопласти-ческую этиологию, поэтому необходимо проведение онкологического поиска. Не следует переоценивать значение биопсии: отсутствие воспалительных изменений не исключает воспалительной миопатии, в то же время выявленные воспалительные изменения могут носить вторичный характер при саркоидозе, ревматоидном артрите, синдроме Шегрена. Поэтому именно игольчатая ЭМГ - основной метод диагностики.

Сравнительная характеристика некоторых особенностей клинической картины различных форм представлена в табл. 22.2.

Таблица 22.2. Дифференциальная диагностика между полимиозитом, дерматомиозитом и миозитом с включениями (по Hilton-Jones, 2001)

Признак	**Дерматомиозит**	**Полимиозит**	**Миозит с включениями**
Возраст начала заболевания	5 лет и старше	Старше 20 лет	Старше 50 лет, иногда в 30-40 лет
Начало	Часто острое	Подострое	Незаметное
Течение Сыпь Поражение мышц Мимическая слабость Дисфагия	Активное, развитие выраженной слабости в течение нескольких недель Характерная сыпь Проксимальное, симметричное	Подострое, развитие слабости в течение одного или нескольких месяцев Отсутствует Проксимальное, симметричное	Очень медленное Отсутствует Четырехглавые мышцы бедра, длинные сгибатели пальцев, дистальные мышцы (часто асимметрично) Часто (умеренная)

Дыхательные нарушения Активность КФК	Редко Встречается Часто Характерно повышение до 1000-3000 МЕ/л	Редко Встречается реже Редко Характерно повышение до 1000-3000 МЕ/л	Может появляться довольно рано Часто Не более 1000 МЕ/л, но часто остается в норме

22.1.4.8. КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Наиболее часто используемые критерии диагностики полимиозита и дерматомиозита включают:

1) кожные проявления (для дерматомиозита): гели-отропная кожная сыпь (светло-фиолетовая эритема на верхних веках), пятна Готтрона (коллоидные пятна на тыльной стороне суставов пальцев кисти), эритема на тыльной стороне суставов конечностей (слегка возвышающаяся, незначительно шелушащаяся, бледно-фиолетовая эритема над локтевыми и коленными суставами);
2) слабость проксимальных мышц (верхних или нижних конечностей и мышц туловища);

3) повышенную активность КФК или альдолазы;

4) боль в мышцах при пальпации или спонтанную боль;

5) первично-мышечный тип поражения по данным ЭМГ;

6) обнаружение анти-Jo1 антител;

7) недеструктивный артрит или артралгии;

8) признаки системного воспаления (повышение температуры тела в подмышечной впадине выше 37 °С, увеличение показателей С-реактивного белка, повышение СОЭ более 20 мм/ч);

9) при биопсии мышцы выявляют типичные признаки миозита (воспалительная инфильтрация скелетной мышцы с дегенерацией мышечных волокон вплоть до некроза, активный фагоцитоз или признаки регенеративных процессов).

Диагноз «дерматомиозит» можно считать достоверным (чувствительность - 94,1%) при наличии хотя бы одного из 3 перечисленных видов сыпи и выявлении еще не менее 4 признаков (из пунктов 2-9). При наличии 4 признаков, но отсутствии характерной сыпи весьма вероятен полимиозит (чувствительность - 98,9%, специфичность относительно группы контроля - 95,2%).

22.1.4.9. ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения дерматомиозита/полимиозита - достижение ремиссии. Курабельность миозита с включениями сомнительна, цель лечения - уменьшение выраженности мышечной слабости.

Немедикаментозное лечение

Рекомендовано общее для всех миопатий лечение: ЛФК, массаж, физиотерапия. При глюкокортикоидной терапии - соблюдение диеты с ограничением углеводов. При дыхательных нарушениях показана ИВЛ.

Медикаментозное лечение

После уточнения диагноза и до начала гормональной, цитостатической терапии или лечения Ig может применяться плазмаферез для элиминации циркулирующих иммунных комплексов и антител.

Глюкокортикоидную терапию в начале лечения считают оптимальной. Дозу подбирают в зависимости от тяжести состояния, при среднетяжелом течении (отсутствие дыхательных нарушений) целесообразно начинать с 1 мг/кг в сутки через день. Эта схема позволяет уменьшить вероятность осложнений. При тяжелом течении показан ежедневный прием предни-золона, однако для уменьшения побочных действий целесообразно назначать методом «качелей»: чередуют через день высокую и низкую дозы преднизолона (например, 100 и 60 мг/сут).

Предполагают, что метилпреднизолон оказывает меньше побочных эффектов, чем преднизолон. Улучшение наступает через 1-6 мес, чаще всего уже через 1-2 мес удается достичь неполной медикаментозной ремиссии. Снижение дозы преднизолона начинают при клинически выраженном улучшении и прекращении спонтанной активности, по данным игольчатой ЭМГ. Преднизолон отменяют постепенно: сначала по 5-10 мг/мес, далее по 2,5 мг/мес под контролем ЭМГ; скорость снижения зависит от состояния больного.

Начало лечения целесообразно проводить в условиях стационара, в дальнейшем больной может лечиться амбулаторно.

Преднизолон обладает большим количеством побочных действий (синдром Кушинга), поэтому лечение осуществляют под строгим наблюдением врача.

Возможно применение циклоспорина по 5 мг/кг в сутки, микофенолата мофетил. При комбинированном лечении отмену преднизолона обычно проводят на фоне базовой цитостатической терапии (например, азатиоприн 50 мг 3 раза в сут). Азатиоприн назначают за 2-3 мес до предполагаемой отмены. Препарат хорошо переносят пожилые, он противопоказан в детском возрасте и при беременности. Необходим контроль формулы крови и состояния функции печени.
Имеются данные об эффективности применения внутривенного человеческого Ig в курсовой дозировке до 2 г/кг массы тела.

22.1.4.10. ПРОГНОЗ

При дерматомиозите и полимиозите на фоне лечения часто наступает ремиссия, однако возможны обострения. В 10-20% случаев возможен летальный исход от дыхательной недостаточности или осложнений, вызванных сопутствующими коллагенозами. Миозит с включениями имеет медленно прогрессирующее течение и трудно поддается лечению.

22.1.5. Миопатии при эндокринных заболеваниях

Эндокринные миопатии - вторичные поражения мышц, связанные с нарушением гормональной функции эндокринных желез. Патологическая утомляемость - нередко первая и наиболее характерная жалоба больного при эндокринной патологии.

Код по МКБ-10: G73.5. Миопатия при эндокринных болезнях.

19.1.5.1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Эндокринные миопатии классифицируют следующим образом.

• Эндокринные миопатии при заболеваниях гипофиза.

• Эндокринные миопатии при заболеваниях надпочечников.

- Миопатия при синдроме Иценко-Кушинга.

- Миопатия при гипофункции надпочечников.

• Стероидная миопатия при глюкокортикоидной терапии.

• Эндокринные миопатии при заболеваниях щитовидной железы.

- Миопатия при гипертиреозе.

- Миопатия при гипотиреозе.

• Эндокринные миопатии при заболеваниях пара-щитовидных желез.

- Миопатия при гиперпаратиреозе.

22.1.5.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность эндокринных миопатий не изучена. Большинство больных с эндокринными заболеваниями жалуются на общую и мышечную слабость, но далеко не все из них имеют миопатию, подтвержденную клинико-ЭМГ и гистологическими данными. Чаще миопатия развивается при гипер-кортицизме, реже - при заболеваниях щитовидной железы. При гипокортицизме и заболеваниях пара-щитовидных желез миопатию встречают довольно редко. Гиперпаратиреоидной и стероидной миопатией женщины страдают в 2 раза чаще мужчин, гипоти-реоидной миопатией женщины болеют в 5 раз чаще, гипертиреоидную миопатию у женщин встречают так же часто,

как и у мужчин. Пик заболеваемости гипер-паратиреоидной миопатией приходится на 40-60 лет, гипертиреоидной миопатией - на 20-60, стероидной миопатией - на 20-40, гипотиреоидная миопатия развивается после 40 лет.

22.1.5.3. ПАТОГЕНЕЗ

Эндокринные миопатии имеют сложный патогенез, при большинстве заболеваний происходит нарушение функций мембраны мышечных волокон, электролитного обмена, энергообеспечения сократительного акта, а в части случаев - и структурные изменения мышечных волокон.

При надпочечниковой недостаточности одним из важных патогенетических механизмов является электролитный дисбаланс. Миопатии при гиперфункции надпочечников могут быть связаны с опухолью надпочечника, аденомой гипофиза, кортикотрофной микроаденомой. Миопатия при заболеваниях гипофиза вызвана вторичной надпочечниковой дисфункцией. При заболеваниях щитовидной железы миопа-тия может развиваться как при недостатке, так и при избытке тиреоидных гормонов. Миопатия наиболее часто развивается при микседеме взрослых и редко - при детской форме микседемы. При гиперфункции щитовидной железы развитие миопатии связано с чрезмерным повышением основного обмена, распадом белков и вторичным гипокортицизмом. Для заболеваний щитовидной железы также характерно развитие эндокринной офтальмопатии, имеющей аутоиммунный генез. Гипопаратиреоидизм вызывает повышение сократительной функции мышц, судороги. Гиперпаратиреоидизм возникает чаще всего вследствие аденомы паращитовидной железы и приводит к миопатии. При гипофизарной дисфункции основной причиной миопатии бывает вторичная дисфункция надпочечников и щитовидной железы.

22.1.5.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

В большинстве случаев при эндокринной миопатии больной жалуется на сильную мышечную слабость и быструю утомляемость. Объективно обычно выявляют умеренное снижение силы в проксимальных отделах конечностей, атрофии мышц также умеренные либо отсутствуют.

При тиреоидных миопатиях частый симптом - эндокринная офтальмопатия, проявляющаяся экзофтальмом, часто односторонним, слезотечением, диплопией, периферическим офтальмопарезом.
В отдельных случаях на фоне острого тиреотоксикоза развивается острая тиреотоксическая миопатия: быстро нарастающая мышечная слабость, бульбарные нарушения и амиотрофии с угнетением сухожильных рефлексов.

Гипотиреоидная миопатия (синдром Хоффмана) отличается гипертрофией скелетных мышц и сердца, при этом сила мышц снижена, отмечаются скованность и замедленное расслабление мышц после физической нагрузки, крампи.

Источник KingMed

22.1.5.5. ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Поскольку миопатия - лишь один из симптомов эндокринного заболевания, существуют обширные жалобы, связанные с основным заболеванием.

При гипокортицизме обращают на себя внимание, гиперпигментация кожных покровов, низкое АД, гипогликемия. При гиперкортицизме (болезнь и синдром Иценко-Кушинга) - лунообразное лицо, перераспределение жировой клетчатки со скоплением ее на животе, АГ, гипергликемия.

Для гиперфункции щитовидной железы характерны резкая потеря массы тела, тахикардия, тремор, гипергидроз, повышенная тревожность, плаксивость, иногда экзофтальм, жалобы на двоение. Для гипотиреоза характерны одутловатость лица, плотные отеки, сухость кожи, ломкость ногтей, тусклые волосы, склонные к выпадению, брадикардия, сонливость.

Признаками гиперпаратиреоза могут быть расшатывание и выпадение здоровых зубов, патологические малоболезненные переломы с замедленной ремине-рализацией, образованием ложных суставов, однако гораздо сложнее заподозрить гиперпаратиреоз при наличии только висцеральных проявлений, при которых жалобы больного неспецифичны: общая, мышечная слабость, повышенная утомляемость, полиурия, тошнота, анорексия.

Среди жалоб, указывающих на миопатию, отмечаются слабость преимущественно проксимальных групп (больные отмечают, что трудно подняться по лестнице, развесить белье), возможны миалгии, крампи. Слабость обычно симметрична. Развитие мышечных атрофий зависит от тяжести и длительности течения заболевания. Эндокринные миопатии (за исключением острой тиреотоксической) развиваются постепенно.

Физикальное обследование

Диплопия, периферический офтальмопарез - начальные признаки эндокринной офтальмопатии при заболеваниях щитовидной железы. В дальнейшем присоединяется экзофтальм, чаще асимметричный, симптом Грефе. Обнаруживаются умеренная симметричная проксимальная мышечная слабость, умеренная слабость мышц шеи. Атрофии мышц либо отсутствуют, либо умеренно выражены. Слабость мышц бульбарной группы может проявляться легкой дисфа-гией. Сухожильные рефлексы чаще сохранены.

Сенсорные нарушения возможны при гипотире-оидной миопатии как сопутствующее заболевание, так как для гипотиреоза характерно развитие политуннельного синдрома. Наиболее часто развивается двусторонний карпальный туннельный синдром, соответственно определяют гипестезию/гипересте-зию I-III пальцев кистей.

При гипокортицизме возможна атаксия. Снижение когнитивных функций отмечают при гипокортициз-ме, гипотиреозе.

Лабораторные исследования

Необходимо исследование содержания в крови гормонов щитовидной железы, надпочечников, гипофиза, паращитовидной железы (в зависимости от этиологии эндокринной миопатии), кальция (гипер-кальциемия при гиперпаратиреозе).

Активность КФК может быть в норме или незначительно повышена, при гипотиреоидной миопатии чаще всего значительно повышена.

Инструментальные исследования

ЭМГ с исследованием ПДЕ с помощью игольчатых электродов - основной метод диагностики эндокринных миопатий. Исследование проводят в проксимальных мышцах (дельтовидной или четырехглавой). При этом выявляют неспецифические признаки миопатии: умеренное снижение длительности ПДЕ (не более чем на 20%), амплитуда ПДЕ может быть слегка повышена или в норме, миопатический паттерн не характерен. Тяжесть миопатии и степень прогрессирования определяют по степени спонтанной активности, как правило, при эндокринных миопатиях она незначительная. Характерно для эндокринных миопатий наличие выраженных потенциалов вкалывания.

При заболеваниях щитовидной железы изменения ЭМГ, иногда субклинические, встречают в 50-100% случаев. При гипотиреоидной миопатии, несмотря на высокий уровень в крови КФК, спонтанная активность незначительная, параметры ПДЕ либо в норме, либо полифазные уменьшенной длительности.

Исследование проводящей функции моторных и сенсорных нервов может быть необходимым при гипотиреоидной миопатии, часто сочетающейся с политуннельным синдромом. Наиболее часто развиваются карпальный туннельный синдром, требующий исследования скорости проведения по моторному и сенсорному срединному нерву (и сравнение с сенсорным локтевым нервом). В остальных случаях проводящая функция нервов остается в норме.

В целом при эндокринных миопатиях выявляют неспецифическую атрофию волокон II типа без некрозов, при гипертиреоидной миопатии мышечная биопсия часто не выявляет нарушений.

Для выявления опухоли гипофиза проводят МРТ, при необходимости - с контрастным усилением.

УЗИ орбит - адекватный метод диагностики эндокринной офтальмопатии, выявление отека ретро-бульбарной клетчатки и утолщения глазных мышц - характерный признак эндокринной офтальмопатии.

Для верификации эндокринного заболевания проводят (при необходимости) УЗИ щитовидной железы, надпочечников. УЗИ паращитовидных желез при подозрении на гиперпаратиреоз может выявить аденому, но при эктопическом расположении паращитовидных желез в средостении данное исследование неинформативно.

22.1.5.6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В случае жалоб на мышечную слабость медленно прогрессирующего течения, выявления проксимальной мышечной слабости и подтверждения миопатии с помощью исследования ПДЕ необходимо подумать о возможности эндокринной миопатии. Одним из косвенных признаков эндокринной патологии бывают потенциалы вкалывания. Тщательно собранный анамнез, консультация эндокринолога и анализ крови на гормоны позволят выявить эндокринную патологию.

Общая слабость присуща практически любому эндокринному заболеванию, поэтому у таких больных следует различать общую слабость и слабость от миопатии. В случае миопатии выявляют проксимальную слабость различной степени тяжести, изменения при исследовании ПДЕ. Биопсию проводят редко: изменения в мышцах могут быть незначительными или отсутствовать. Особенность тире-отоксической миопатии - несоответствие жалоб клинической картине: сила мышц, сухожильные рефлексы могут быть в норме. Выявление полифазных ПДЕ сниженной длительности позволяет установить диагноз.

Дифференциальную диагностику при наружной хронической прогрессирующей офтальмоплегии проводят между эндокринной миопатией, миастенией, митохондриальной миопатией и офтальмофаринге-альной миопатией. В пользу эндокринной офтальмоплегии свидетельствует наличие экзофтальма (при нечетком экзофтальме - подтвержденного экзо-фтальмометрией), выявление отека ретробульбарной клетчатки и утолщения глазных мышц по данным УЗИ орбит, снижение амплитуды М-ответа при отсутствии нарушения нервно-мышечной передачи, по данным декремент-теста, выявление заболевания щитовидной железы. В пользу миастении может указывать динамичность офтальмопареза, отсутствие экзофтальма, положительная прозериновая проба и выявление блока нервно-мышечной передачи при проведении декремент-теста в круговой мышце глаза. Медленно прогрессирующий офтальмопарез, птоз, истончение век, снижение амплитуды М-ответа при отсутствии блока нервно-мышечной передачи по данным декремент-теста, нормальные функции щитовидной железы, нормальные или умеренно сниженные параметры ПДЕ при отсутствии спонтанной активности позволяют предположить наличие митохондриальной миопа-тии. При УЗИ орбит отсутствует отек ретробульбар-ной клетчатки, возможно истончение глазных мышц. В этом случае проводят анализ крови на содержание лактата с сахарной нагрузкой, пирувата, 3-гидрокси-бутирата, при необходимости - мышечную биопсию.

22.1.5.7. ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения

Коррекция содержания гормонов вызывает регресс эндокринной миопатии, поэтому их терапия заключается, в первую очередь, в лечении основного заболевания.

Немедикаментозное лечение

Рекомендовано общее для всех миопатий лечение: ЛФК, массаж.

Медикаментозное лечение

Коррекция гормонального статуса.

Хирургическое лечение

При необходимости проводят по поводу основного заболевания (удаление аденомы, резекция щитовидной железы и т.д.).

22.1.5.8. ПРОГНОЗ

По сравнению с остальными формами эндокринные миопатии имеют довольно легкое течение, как правило, склонны к регрессу при нормализации содержания гормонов (для стероидных - прекращение глюкокортикоидной терапии). Эндокринная миопатия редко сама приводит к летальному исходу, смертность может быть связана с эндокринным заболеванием, лежащим в ее основе. Выраженная мышечная слабость может снижать качество жизни больных.

22.1.6. Токсические миопатии

Токсические миопатии - заболевания мышц, вызванные воздействием на организм различных токсических веществ. Среди токсических миопа-тий нередко встречаются лекарственные миопатии. Степень поражения мышц зависит от токсина и его дозы, может колебаться от легкой болезненности мышц до рабдомиолиза.

Коды по МКБ-10: G72.0. Лекарственная миопа-тия. G72.1. Алкогольная миопатия. G72.2. Миопатия, вызванная другим токсичным веществом.

22.1.6.1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Токсические миопатии классифицируют следующим образом.

• Лекарственные миопатии.

• Алкогольная миопатия.

• Токсические миопатии при воздействии различных токсических веществ.

22.1.6.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность лекарственных миопатий оценить практически невозможно, диагностируется и фиксируется только часть подобных осложнений. Приблизительно 80% всех случаев рабдоми-олиза - лекарственно-индуцированные. Наиболее распространены миопатии, вызванные назначением статинов. Заболеваемость статиновыми миопатия-ми - около 1,0-9,7 на 100 000 принимающих статины в год, летальные случаи рабдомиолиза регистрируют с частотой 0,19-3,16 на 1 млн. Вероятность миопатии и рабдомиолиза повышается при назначении высоких доз статинов.
Острая алкогольная миопатия развивается в 1,01,5% случаев после тяжелых запоев, хроническая алкогольная миопатия встречается у 80% мужчин в возрасте от 40 до 60 лет, употребляющих алкоголь от 15 до 25 лет.

22.1.6.3. ПАТОГЕНЕЗ

Ниже приведен список препаратов и токсических веществ, вызывающих миопатию.

• С доказанным эффектом: этанол, статины, ами-одарон, колхицин*[9], кортикостероиды, аминока-проновая кислота, зидовудин, гидроксихлорохин.

• С предполагаемым эффектом: циметидин, циклоспорин, пеницилламин, препараты золота, гормон роста, интерферон альфа-2b омепра-зол, фенитоин, пропилтиоурацил, пиразинамид, ретиноиды (третиноин), винкристин, фторхино-лоны.

Миалгии и крампи могут быть вызваны широким спектром препаратов: ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, антихолинэстеразными препаратами, противопаразитарными препаратами (меглумина антимонат*[9]), блокаторами кальциевых каналов, каптоприлом, тиамазолом, циметидином, колхицином*[9], кортикостероидами (дексаметазоном), цитостатиками, даназолом, диуретиками, пеницил-ламинами, препаратами золота, левамизолом, препаратами лития, триптофаном*[9], нифедипином, пиндололом, прокаинамидом, рифампицином, саль-бутамолом, миорелаксантами (суксаметония хлорид), зидовудином.

Патогенез лекарственных миопатий зависит от конкретного действующего вещества.

• Прямое токсическое действие.

- Влияние на мембрану мышечной клетки, изменение активности ионных каналов приводит к крампи, замедленному расслаблению мышц, миотонической реакции.

- Влияние токсина на синтез белков.

- Угнетение тканевого дыхания.

- Разрушение цитоскелета мышцы (колхицин*[9]).

• Непрямое влияние на мышцы.

- Электролитные нарушения, гипокалиемия (тиазидные диуретики, хлорталидон, амфоте-рицин В), гипонатриемия (бензодиазепины).
- Вызванное препаратом нарушение обмена карнитина, коэнзима Q_{10} и другие соединения (статины).

В настоящее время значительный интерес приобретают статиновые миопатии, при которых действие на мышцы связано с недостаточностью цитохро-ма CYP3A4, ответственного за их инактивацию в печени, истощением метаболитов мевалоновой кислоты, снижением содержания коэнзима Q_{10}, воздействие на работу хлорных каналов вызывает нарушение расслабления мышечных волокон. С недостаточностью цитохрома P450 связаны и другие виды лекарственных миопатий (блокаторы кальциевых каналов, спи-ронолактон и др.).

При алкоголизме под действием этанола замедляется синтез сократительных белков, нарушается транспорт через клеточные мембраны ионов кальция, ускоряется образование свободных радикалов, что в конечном итоге приводит к развитию алкогольной миопатии. Гипокалиемический паралич - один из основных механизмов хронической алкогольной миопатии.

Выраженный токсический эффект приводит к некрозу мышечных волокон (рабдомиолиз), при этом резко повышается в крови содержание мышечных ферментов и миоглобина, что приводит к миоглоби-нурии.

Рабдомиолиз могут вызвать этанол, кокаин, героин*[9], амиодарон, амфетамины, амфотерицин B, антигистаминные препараты, антихолинергические препараты, цитостатики, анестетики, барбитураты, статины, фибраты, циклоспорин, диазепам, диуретики, изониазид, соли лития, нейролептики, пиндолол, ретиноиды, салицилаты, стрихнин*[9], стрептомицин, стрептокиназа, меди сульфат*[9], теофиллин, тербута-лин, трициклические антидепрессанты, десмопрессин.

22.1.6.4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина полиморфна, в зависимости от лекарственного препарата, дозы и индивидуальной восприимчивости встречаются различные проявления - от легкой миалгии до тяжелой миопатии и рабдомиолиза.
В легких случаях прием препарата может вызвать миалгии и легкую проксимальную мышечную слабость. В части случаев происходит постепенное нарастание мышечной слабости, в других случаях отмечают резкое появление мышечной слабости, болей в мышцах, возможно появление миоглобинурии.

При миоглобинурии моча окрашена в красно-коричневый цвет, она является причиной грозных осложнений, прежде всего острой почечной недостаточности, ДВС-синдрома, фибрилляции желудочков.

Для статиновых миопатий характерно прогрессирующее течение, возможно развитие рабдомиолиза. Всем больным, принимающим статины, в процессе лечения необходимо исследовать активность КФК.

При повышении их концентрации более чем в 10 раз необходима срочная отмена препарата независимо от наличия или отсутствия клинической картины миопа-тии. При наличии признаков миопатии, но невысоком уровне КФК допустимо продолжать прием статинов при еженедельном лабораторном контроле, желательно снижение дозы.

Алкогольная миопатия встречается в острой и хронической формах. Острая миопатия развивается на фоне запоя, проявляется резко выраженной проксимальной мышечной слабостью, миалгиями, атрофиями мышц, бульбарными нарушениями, возможны также мимическая слабость, развитие миогло-бинурии, повышение уровня КФК. Для хронической формы характерно медленное развитие симптомов, концентрация КФК остается в пределах нормы.

22.1.6.5. ДИАГНОСТИКА

Анамнез

В большинстве случаев выявление миопатии, миалгий, признаков рабдомиолиза на фоне приема миотоксичных препаратов позволяет заподозрить лекарственную миопатию. Вероятность рабдомиоли-за повышается при назначении миотоксичных препаратов пожилым, больным с печеночной недостаточностью, при сочетании нескольких миотоксичных препаратов.
Хроническая алкогольная миопатия развивается при длительной интоксикации (15-25 лет). Острую алкогольную миопатию можно заподозрить при выраженной мышечной слабости, миоглобинурии и повышении активности КФК у больного, находящегося в запое.

Физикальное обследование

Часто выявляются отечность мышц, их болезненность при пальпации. Отмечаются симметричная, преимущественно проксимальная мышечная слабость различной выраженности. Проксимальные сухожильные рефлексы могут отсутствовать.

При некоторых формах (например алкогольной миопатии) появляются также признаки дистальной полиневропатии: сенсорные нарушения, мышечная слабость, отсутствие ахилловых рефлексов.

Лабораторные исследования

Креатинфосфокиназа. При приеме статинов, фибратов, цитостатиков необходим мониторинг КФК. Активность КФК зависит от степени интоксикации. Повышение в 10 раз и выше - признак рабдомиоли-за, медленно текущие миопатии не сопровождаются

повышением КФК. При стероидной, хронической алкогольной миопатии, миопатии, вызванной приемом диуретиков, небольших доз статинов, концентрация КФК остается в норме; ее повышение при статиновой миопатии - показание к уменьшению дозы или отмене препарата, повышение более чем в 10 раз - к экстренной госпитализации. Острая алкогольная миопатия также сопровождается рабдомио-лизом и высокими цифрами КФК.

Выявление миоглобинурии подтверждает предположение о рабдомиолизе. Миоглобинурия появляется при повышении содержания миоглобина в крови выше 9-12 мкмоль/л (150-200 мг/л), видимая пигментация мочи возникает при цифрах выше 1000 мг/л.

Инструментальные исследования

При лекарственных миопатиях выявляют типичные для миопатии изменения ПДЕ - снижение длительности и амплитуды. Спонтанная активность незначительная или отсутствует.
Токсические миопатии часто сочетаются с токсической ПНП, преимущественно аксональной. При исследовании проводящей функции нервов выявляют снижение амплитуд сенсорных и моторных ответов при умеренном снижении скорости проведения в дис-тальных отделах.

Световая микроскопия выявляет вариабельность диаметра мышечных волокон, расщепление мио-фибрилл, некроз мышечных клеток с накоплением макрофагов.

22.1.6.6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Миопатия, возникшая на фоне приема миоток-сичных препаратов, позволяет заподозрить лекарственную миопатию. Основная цель диагностики - выявить, связана миопатия с приемом лекарственного препарата или имеет другие причины. Иногда единственным методом дифференциальной диагностики может явиться временная отмена потенциально мио-токсичного препарата, при этом лекарственная мио-патия регрессирует.

Отличить лекарственную миопатию от невропатии позволяют результаты игольчатой ЭМГ.

Высокая концентрация КФК, быстрое нарастание мышечной слабости могут быть признаком полимиозита. Дифференциальную диагностику проводят на основании данных ЭМГ и биопсии.

22.1.6.7. ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Отмена препарата вызывает регресс миопатии в течение нескольких недель. В случае рабдомиоли-за показана экстренная госпитализация, основная цель - предупреждение осложнений. Для алкогольной миопатии - лечение алкогольной зависимости.

Немедикаментозное лечение

Рекомендовано общее для всех миопатий лечение: ЛФК, массаж.

Медикаментозное лечение

Отмена или снижение дозы препарата, вызвавшего миопатию. При выраженном повышении концентрации КФК - отмена препарата.

При рабдомиолизе показаны инфузионная терапия, коррекция электролитного состава крови. Инфузия натрия гидрокарбоната препятствует нефро-токсическому действию миоглобина. Для восстановления диуреза можно использовать маннитол. При острой почечной недостаточности показан гемодиализ. Лечение осложнений - симптоматическое.

При гипокалиемигеской миопатии, вызванной длительным неконтролируемым приемом тиазидных диуретиков, показано внутривенное введение препаратов калия (калия хлорид 30 мл 10% раствора в 400 мл 5% раствора декстрозы медленно, со скоростью 20-30 капель в мин, с введением 4 ЕД инсулина короткого действия в конце инфузии).

22.1.6.8. ПРОГНОЗ

В целом прогноз для лекарственных миопатий благоприятный, отмена препарата приводит к быстрому регрессу симптоматики. В случаях тяжелого поражения мышц, рабдомиолиза, даже при быстрой отмене препарата и своевременно начатом лечении прогноз менее благоприятный, так как сила пострадавших мышц может полностью не восстановиться. Если лечение не начато вовремя, не исключен летальный исход (фибрилляция желудочков, отек легких, почечная недостаточность).

22.2. СПИНАЛЬНЫЕ МЫШЕЧНЫЕ АТРОФИИ

СМА - группа клинически и генетически гетерогенных наследственных заболеваний, вызванных прогрессирующей дегенерацией мотонейронов передних рогов спинного мозга. Возраст начала заболевания варьирует от рождения до взрослого возраста. СМА являются вторым по частоте рецессивным заболеванием детства после муковисцидоза. СМА были описаны впервые в 1891 г. независимо двумя авторами - Верднигом (Werdnig) и Гоффманом (Hoffman). Вердниг описал заболевание как «нейро-генную дистрофию», а Гоффман правильно определил спинальный уровень поражения и использовал термин «спинальная мышечная атрофия» («spinale muskelatrophie»). На рис. 22.1 представлена пациентка доктора Гоффмана со СМА 2-го типа.

Рис. 22.1. Одно из самых старых изображений пациента со спи-нальной мышечной атрофией. По всей видимости, у девочки спинальная мышечная атрофия 2-го типа и двигательные возможности сильно ограничены, она может только сидеть. Также видна деформация грудной клетки, которая возникла из-за прогрессирования S-образного сколиоза

Источник KingMed

Коды по МКБ-10

• G12. Спинальная мышечная атрофия и родственные синдромы.

• G12.0. Детская спинальная мышечная атрофия, I тип (Верднига-Гоффмана).

• G12.1. Другие наследственные спинальные мышечные атрофии.

• G12.2. Болезнь двигательного нейрона.

• G12.8. Другие спинальные мышечные атрофии и родственные синдромы.

• G12.9. Спинальная мышечная атрофия неуточненная.

22.2.1. Классификация

Классификация часто встречающихся спиналь-ных амиотрофий, связанных с делециями в гене*SMN*, основывается на возрасте начала и характере клинических проявлений, приведена в табл. 22.3. Классификация других редко встречающихся форм спинальных амиотрофий приведена в табл. 22.4.

22.2.2. Частота встречаемости

Частота встречаемости СМА составляет 1 на 600010 000 новорожденных. Частота носительства деле-ции 7-20 экзона гена *SMN* 1:35-50 человек. Частота встречаемости бульбо-спинальной мышечной атрофии (синдром Кеннеди) 1 на 50 000 человек (является самой частой взрослой формой СМА). Для более редких форм спинальных атрофий нет популяционных данных о встречаемости, иногда это единичные описания в мировой литературе.

22.2.3. Этиология

СМА - гетерогенная группа генетических заболеваний, при которых возможны все типы наследования (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессив-ный, Х-сцепленный). Наиболее часто встречающаяся форма - ранняя детская с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Ген *SMN* ответственен за развитие СМА раннего детского возраста с аутосомно-рецессивным типом наследования. Локализация гена - локус 5q13. При делеции 7-20 экзона в гене *SMN* развивается СМА. Также в заболевание могут быть вовлечены близлежащие гены *NAIP* и р44.

Ген *SMN* кодирует белок, состоящий из 294 аминокислот и имеющий молекулярную массу около 38 кДа. Функции белка *SMN:* в ядре клеток является частью РНК-протеинового комплекса, участвует в формировании части сплайсеосомы, которая катализирует пре-РНК-сплайсинг, связан с контролем синтеза белков и их изоформ; в аксонах принимает участие в аксональ-ном транспорте мРНК, способствует росту нейронов и нервно-мышечного соединения.

Существует 2 гена SMN: *SMN1* (теломерный *SMNt)* и *SMN2* (центромерный *SMNc)* соответственно их расположению. 95% СМА связаны с мутациями в гене *SMN1*. Оставшиеся 5% представлены другими редко встречающимися формами СМА (см. табл. 22.4).

Бульбо-спинальная мышечная атрофия Кеннеди связана с локусом Xq12, в котором находится ген*NR3C3,* кодирующий белок андрогенового рецептора. Имеет X-сцепленный тип наследования. Увеличение ЦАГ-повторов в 1-м экзоне гена приводит к развитию заболевания.

Другие редкие формы СМА представлены в табл. 22.4. Некоторые из них имеют единичные описания в мировой литературе, многие из которых специфичны для конкретных изолятов.

22.2.4. Патогенез

При подавлении синтеза белка SMN «неправильное» управление аксонами приводит к их чрезмерному ветвлению, уменьшению размеров, снижению скорости роста аксонов, аномальной кластеризации

Таблица 22.3. Клиническая классификация типов спинальных мышечных атрофий

Тип СМА	Возраст дебюта заболевания	Максимальная функция	Естественный возраст наступления смерти	Типичные проявления
Тип 1 Болезнь Верднига-Гофмана	0-6 мес	Не сидит	До 2 лет	Глубокая слабость и гипотония, трудности контроля головы, слабый крик и кашель, трудность с глотанием и выделением слюны, осложненное течение заболеваний из-за дыхательной недостаточности и аспирационной пневмонии
Тип 2 Хронический инфантильный тип	6-18 мес	Не стоит	Более 2 лет	Задержка моторного развития и набора веса, слабый кашель, тремор рук, контрактуры и сколиоз
Тип 3 Болезнь Кугельберга-Веландер	Старше 18 мес	Стоит и ходит	Зрелый возраст	Мышечная слабость различной степени выраженности, крампи, контрактуры и гипермобильность суставов, потеря способности ходить с некоторого момента жизни
Тип 4 Поздний тип	В подростковом или взрослом возрасте	Могут потерять способность к самостоятельному передвижению	Зрелый возраст	Прогрессирующая проксимальная мышечная слабость, снижение сухожильных рефлексов, фасцикуляции

Таблица 22.4. Другие формы спинальных мышечных атрофии

Заболевание	Белок	Ген	Аллельные заболевания/ номер в OMIM	Сокращенное название (англ.)	Тип наследования	Локус	Номер в OMIM

Источник KingMed

Спинальная и бульбарная мышечная атрофия 1-го типа, болезнь Кеннеди	Андрогеновый рецептор	*NR3C3*		SMAX1	Х-сцепленный	Xq12	#313200
СМА с инфантильным артро-гриппозом, 2-го типа	Убиквитин-активирующий фермент 1	*UBE1*	-	SMAX2	Х-сцепленный	Xp11.3	#301830
Дистальная СМА, Х-сцепленная 3-го типа	АТФаза, Cu**-транспортирующая, а-полипептид	*ATP7A*	Болезнь Менкеса/#309400 Синдром затылочного рога / #304150	SMAX3	Х-сцепленный	Xq21.1	#300489
СМА с взрослым дебютом, тип Финкеля	Vesicle-associated membrane protein (VAMP)-associated protein (VAP) family	*VAPB*	БАС 8-го типа/#608627	SMAFK	АД	20q13.32	#182980
Дистальная СМА врожденная, непрогрессирующая	Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4	*TRPV4*	Наследственная дистальная моторная нейропатия 8-го типа/#600175 Наследственная мотосенсорная ПНП тип 2С /#606071 Брахиолмия /#113500 Дистальная артропатия-брахидактилия, семейная форма/#606835 Метатрофическая дисплазия /#156530 Парастемматическая карликовость / #168400 Спондилоэпифизарная дисплазия, тип Марото / #184095 Спондилометаэпифизарная дисплазия, тип Козловского/#184252		АД	12q24.11	#600175
Лопаточно-перонеальная СМА		*TRPV4*		SPSMA	АД	12q24.11	#181405

			Гипонатриемия /#613508				
СМА с преимущественным поражением нижних конечностей 1-го типа	Динеин, цитоплазматический 1, тяжелая цепь 1	*DYNC1H1*		SMALED	АД	14q32.31	#158600
СМА с преимущественным поражением нижних конечностей 2-го типа	Bucaudal D, Drosophila, Homolog of 2	*BICD2*		SMALED 2	АД	9q22.31	#615290
Дистальная СМА 1-го типа с параличом диафрагмы	ig μ-связанный белок 2	*IGHMBP2*	Наследственная мотосенсорная ПНП Шарко-Мари-Тута тип 2S/#616155 Дистальная наследственная нейропатия 6-го типа/ #604320	DSMA1, SMARD1	АР	11q13.3	#604320
Дистальная СМА, тип Джераш		*SIGMAR1*	БАС 16-го типа, ювенильный /#614373	DSMA2	АР	9p13.3	#605726
Дистальная СМА 3-го типа			Наследственная моторная нейропатия 3-го типа/ #607088 Наследственная моторная нейропатия 4-го типа/ #607088	DSMA3	АР	11 q13	#607088

Окончание табл. 22.4

Заболевание	**Белок**	**Ген**	**Аллельные заболевания/ номер в 0MIM**	**Сокращенное название (англ.)**	**Тип наследования**	**Локус**	**Номер βOMIM**
Дистальная СМА 4-го типа	Plecktrin homology domain-containing protein, family G, member 5	*PLEKHG5*	Наследственная мотосенсорная ПНП Шарко-Мари-Тута промежуточного типа C / #615376	DSMA4	АР	1p36.31	#611067
Дистальная СМА 5-го типа	Протеин из семейства белков теплового шока DNAJ	*DNAJB2*	Наследственная мотосенсорная ПНП Шарко-Мари-Тутатипа 2T/#616233	DSMA5	АР	2q35	#614881
СМА с прогрессирующей	N-Ацилсф	*ASAH1*	Липогрануломатоз Фарбера / #613468	SMAPME	АР	8p22	#159950

миоклонус-эпилепсией	инингозин амидогидролаза 1						
СМА, Тип Джокела	Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein 10	*CHCHD10*	Митохондриальная миопатия /#616209 Фронтотемпоральная деменция или БАС 2-го типа/ #615911	SMAJ	АД	22q11.23	#615048
Понтоцеребеллярная гипоплазия с инфантильной СМА, тип 1А	Vaccinia-related kinase 1	*VRK1*		PCH1A	АР	14q32.2	#607596
Понтоцеребеллярная гипоплазия с инфантильной СМА, тип 1В	Экзосомы компонент 3	*EXOSC3*		PCH1B	АР	9p13.2	#614678

Примечания. Х-сцепленный тип наследования; АД - аутосомно-доминантный тип наследования; АР - аутосомно-рецессивный тип наследования.

кальциевых каналов в конусе роста, формированию аномальных пресимпатических терминалей аксонов двигательных нейронов. Наблюдается прогрессирующая утрата мотонейронов в передних рогах спинного мозга, что, в первую очередь, проявляется атрофиями проксимальных мышц конечностей.

22.2.5. Диагностика

Клиническая картина СМА 1-го типа (болезни Верднига-Гоффмана) характеризуется дебютом ранее 6 мес, синдромом «вялого ребенка», колоколообраз-ной формой грудной клетки, выраженной мышечной гипотонией, арефлексией, фасцикуляциями языка и затруднением дыхания. Пациенты обычно погибают до 2 лет от дыхательной недостаточности, возникающей в результате интеркуррентных инфекций.
При СМА 2-го типа (или промежуточной форме) заболевание дебютирует с 6 мес. У больных также отмечается синдром «вялого ребенка», мышечная гипотония, арефлексия, фасцикуляции языка и затруднение дыхания. Такие пациенты способны самостоятельно сидеть, у них развиваются многочисленные контрактуры крупных суставов.

СМА 3-го типа (болезнь Кугельберга-Веландер) может также начинаться в раннем детском возрасте, эти пациенты могут самостоятельно ходить. Обычно наблюдаются слабость в подвздошных, четырехглавых и аддукторных мышцах ног, мышечная гипотония, гипорефлексия, фасцикуляции языка. Некоторые из этих пациентов со временем утрачивают способность к самостоятельному передвижению.

4-й тип обычно дебютирует во взрослом возрасте, медленно прогрессирует и характеризуется более доброкачественным прогнозом.

Бульбоспинальная мышечная атрофия (синдром Кеннеди) дебютирует в возрасте около 30 лет (от 15 до 60 лет). В клинической картине отмечаются крампи, боли в мышцах, мышечная слабость преимущественно в дистальных отделах конечностей, гинекомастия, слабость и атрофии языка, фасцикуля-ции, бульбарные нарушения (дисфагия, дизартрия), слабость жевательных мышц, постуральный и кинетический тремор в руках. Наблюдаются симптомы андрогеновой недостаточности - гинекомастия (5070%) (может быть асимметричной), олигоспермия, атрофия яичек, эректильная дисфункция.

При спинальных мышечных атрофиях используются следующие диагностические методы: биохимический анализ крови, ЭНМГ, ДНК-диагностика. Биопсия мышечной ткани, ультразвуковое исследование мышц и МРТ мышц и головного мозга применяются в отдельных случаях.

Уровень КФК в крови может быть в пределах нормы, но иногда может быть и немного повышен (до 2-3 раз).
При проведении ЭНМГ выявляются изменения, связанные с гибелью мотонейронов спинного мозга в виде снижения амплитуды интерференционной кривой, появления различных потенциалов спонтанной активности (фасцикуляции, фибрилляции, складывающиеся в ритм частокола). Скорость проведения импульса по периферическим двигательным волокнам может быть как нормальной, так и несколько сниженной за счет вторичных аксональных изменений.

УЗИ и МРТ мышц выявляют жировое замещение мышечной ткани. При МРТ визуализируется достаточно характерный для спинальной мышечной атрофии паттерн поражения, однако специфический паттерн поражения проявляется на поздней стадии заболевания.

При морфологическом исследовании биоптата мышц выявляются неспецифические признаки пучковой атрофии и группировки мышечных волокон. Большинство увеличенных мышечных волокон относятся к 1-му типу. Все иммуногистохимические маркеры будут нормальными. Ультраструктурные изменения также неспецифичны.

Самым важным диагностическим исследованием больного с подозрением на СМА должен быть тест, определяющий мутацию гена *SMN*. Прямая ДНК-диагностика позволяет определить наличие/отсутствие 7-20 и 8-20 экзонов генов *SMNt* и *SMNc*. Самым точным является количественный анализ, определяющий число копий генов *SMNt* и *SMNc*, что позволяет установить тип спинальной мышечной атрофии. Метод также является незаменимым для определения статуса носителя заболевания, что необходимо для медико-генетического консультирования семей. В зависимости от количества копий гена *SMN2* выделяют несколько типов спинальной

мышечной атрофии (табл. 22.5). Другие диагностические тесты должны быть проведены только после получения отрицательного результата на делеции в гене *SMN*. При необходимости поиска точковых мутаций может применяться прямое автоматическое секвенирование гена *SMNt.*
Пошаговый алгоритм диагностической процедуры приведен на рис. 22.2.

Таблица 22.5. Зависимость клинической картины спинальной мышечной атрофии от количества копий генов *SMN1 и SMN2*

Тип СМА	Количество копий генов	Особенности клинической картины
СМА	Полное отсутствие обоих генов *SMN1* и *SMN2*	Летальный исход
СМА 0-го типа	Нет *SMN1* гена и 1 копия *SMN2* гена	Тяжелая мышечная слабость, смерть наступает до 1 мес
СМА 1-го типа	Преимущественно делеции *SMN1* или несколько миссенс-мутаций в *SMN1; SMN2* обычно 2 копии	Синдром «вялого ребенка», смерть наступает до 2 лет
СМА 2-го типа	Мутации превращают ген *SMN1* в *SMN2;* Копий гена *SMN2* >3 копий. Могут встречаться миссенс-точечные мутации	Могут самостоятельно сидеть
СМА 3-го типа	Копий гена *SMN2* >3 копий. Могут встречаться миссенс-точечные мутации	Могут самостоятельно ходить

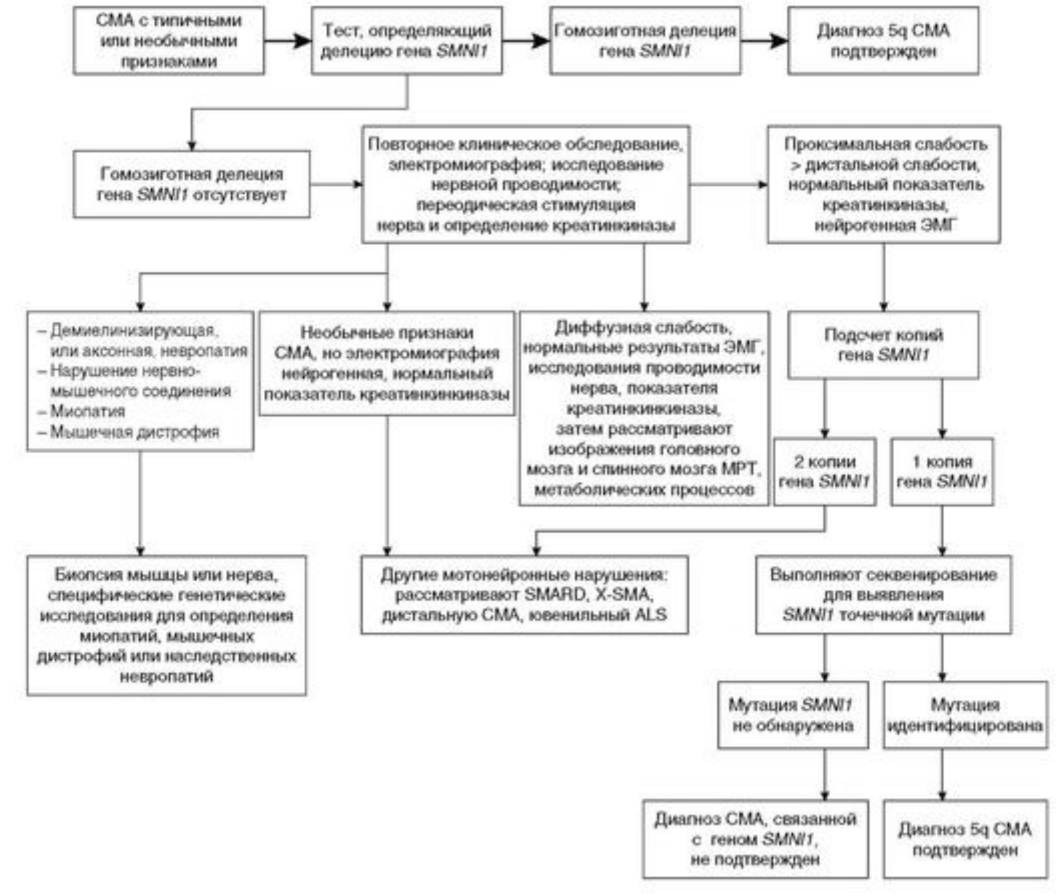


Рис. 22.2. Алгоритм диагностической оценки при спинальной мышечной атрофии

22.2.6. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится в первую очередь с врожденными структурными мио-патиями, врожденными мышечными дистрофиями,

митохондриальными миопатиями, различными заболеваниями, проявляющимися клиническим синдромом «вялого ребенка».

22.2.7. Профилактика

На сегодняшний день в России возможно проведение прямой и косвенной ДНК-диагностики и прена-тальной ДНК-диагностики, что резко снижает риск повторного рождения больного ребенка в семье.

22.2.8. Лечение

Постановка диагноза СМА ставит много вопросов, подлежащих решению, как перед родственниками больного, так и перед медиками. Для комплексного решения таких вопросов членам семьи больного должны быть рекомендованы консультация и дальнейшее наблюдение у специалиста, располагающего опытом работы с детьми, страдающими, и обладающего современной информацией о течении болезни, патогенезе, классификации фенотипов, прогнозе для больного, родительских ассоциациях больных СМА, возможности участия в клинических испытаниях новых препаратов и технических устройств.

Невролог должен составить вместе с семьей план многопрофильного наблюдения ребенка, который обычно включает консультирование и оказание помощи пульмонологом, гастроэнтерологом, диетологом, ортопедом, реабилитологом, медицинским генетиком, педиатром.

Ключевыми проблемами, связанными с дыхательной системой у детей со СМА, являются следующие:

1) нарушение откашливания, приводящее к недостаточной очистке нижних дыхательных путей от секрета;
2) гиповентиляция во время сна;

3) недоразвитие грудной клетки и легких;

4) повторные инфекции.

Легочные заболевания являются главной причиной заболеваемости и смертности при СМА 1-го и 2-го типов и могут встречаться у некоторой части больных со СМА 3-го типа. Нарушение глотания и рефлюкс являются важными факторами, вносящими свой вклад в заболеваемость легочной патологией. В результате повторных инфекций дыхательных путей, ночной гипооксигенации и последующей гипо-вентиляции, а затем и гиперкапнии в дневное время отмечается постепенно нарастающая тотальная дыхательная недостаточность. При нарушении дыхания во время сна следует обеспечить средства для дополнительной вентиляции легких, а также средства, облегчающие откашливание, если эффективность откашливания низкая. Поддержание

проходимости дыхательных путей очень важно как в острых ситуациях, так и при рутинном уходе за больными со СМА (рис. 22.3).

Периодичность проведения оценки и мониторинга функции дыхания зависит от клинического состояния и степени прогрессирования болезни. Частота проведения оценки составляет в среднем один раз в 3-6 мес. Реже дыхательные функции оцениваются у пациентов, способных к самостоятельному передвижению, в стабильном состоянии, с большей частотой у лежащих больных, с нестабильным течением заболевания.

Объем медицинской помощи должен определяться функциональными возможностями больного. С практической точки зрения полезна и далее будет использоваться классификация больных по функциональному статусу:

• дети, которые не могут сидеть без посторонней помощи;

• дети, которые могут самостоятельно сидеть, но не могут ходить без посторонней помощи;

• дети, которые могут самостоятельно ходить. Детям, которые не могут сидеть без посторонней помощи, показано проводить:

• физикальный осмотр (оценка эффективности откашливания, деформации грудной клетки и акта дыхания - частоты дыхания, наличия парадоксального дыхания, цвета кожных покровов);

• кардио-респираторный мониторинг или поли-сомнографию для выявления признаков гипо-вентиляции;

• пульсовую оксиметрию для контроля оксигена-ции крови чрескожным датчиком;

• установление частоты инфекционных заболеваний и антибиотикотерапии за последние 6 мес болезни;

• рентгенографию грудной клетки в динамике для наблюдения и контроля дыхательных функций;

• изучение функции глотания: для поиска причин необъяснимого острого ухудшения дыхательных функций и повторных пневмоний.

Детям, которые могут самостоятельно сидеть, но не могут ходить без посторонней помощи, рекомендуется проводить:

• физикальный осмотр (оценка эффективности откашливания, деформации грудной клетки и акта дыхания - частоты дыхания, наличия парадоксального дыхания, цвета кожных покровов);

• кардио-респираторный мониторинг или поли-сомнографию для выявления признаков гиповентиляции;

• пульсовую оксиметрию для контроля оксигена-ции крови чрескожным датчиком;

• установление частоты инфекционных заболеваний и антибиотикотерапии за последние 6 мес болезни;

• осмотр позвоночника и рентгенографическую оценку выраженности сколиоза.

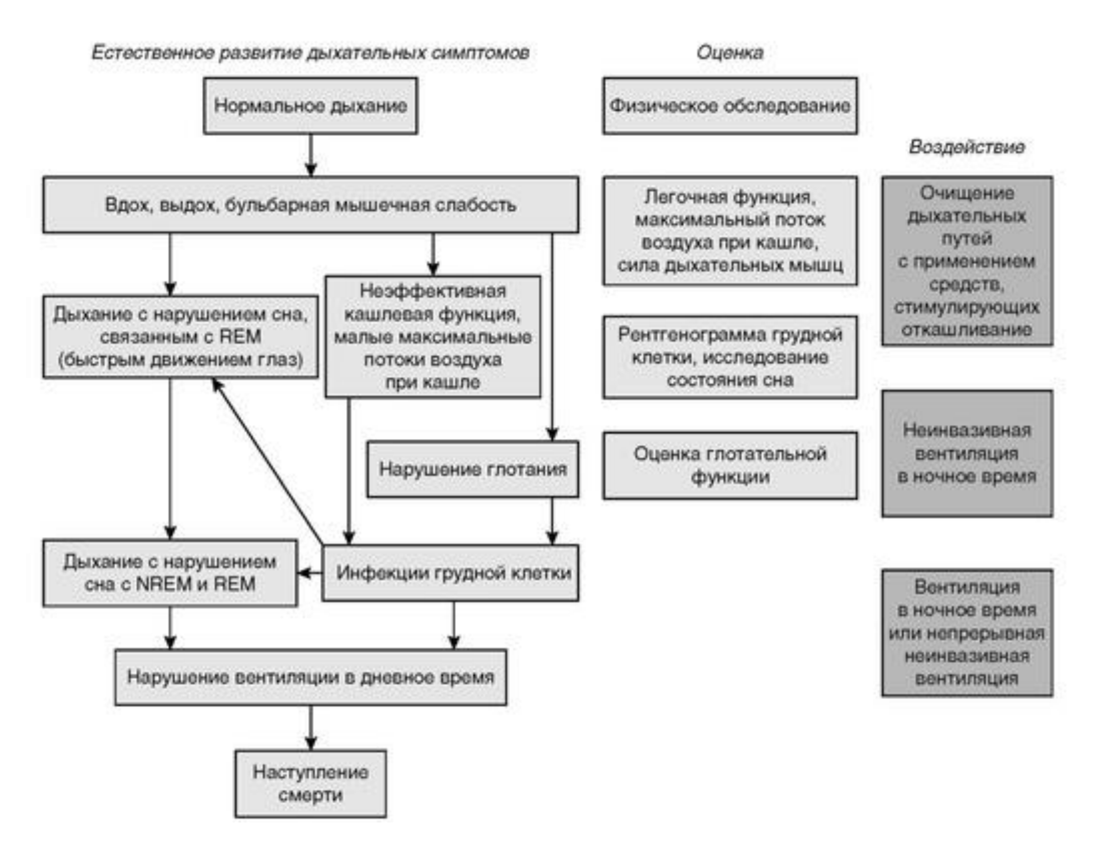


Рис. 22.3. Объем исследований и лечебных мероприятий в зависимости от патологических изменений в дыхательной системе

Детям, которые могут самостоятельно ходить, рекомендуется:

• физикальный осмотр (оценка эффективности откашливания, деформации грудной клетки и акта дыхания - частоты дыхания, наличие парадоксального дыхания, цвета кожных покровов);

• оценку легочных функций (спирометрия, жизненная емкость легких, функция дыхательных мышц);

• установление частоты инфекционных заболеваний и антибиотикотерапии за последние 12 мес.

22.2.8.1. ПРОФИЛАКТИКА ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Важно обеспечить семью больного информацией о способах повседневного ухода, действиях в случае острых заболеваний, пред- и послеоперационного ухода.

Дети, которые не могут сидеть без посторонней помощи, - самая нестабильная группа; в связи с быстрым прогрессированием болезни на самом раннем этапе необходимо решить вопрос о НИВЛ и туалете дыхательных путей. В продолжение обсуждения предпочтений семьи в отношении ухода должен быть выработан план с определенными объемами максимальной и минимальной помощи больному. Задачи повседневного ухода:

1) нормализовать газообмен;

2) улучшить качество сна;

3) облегчить домашний уход;

4) свести к минимуму госпитализации и лечение в отделении интенсивной терапии;

5) уменьшить тяжесть нагрузки на семью в связи с заболеванием.

Основными путями решения этих задач являются туалет дыхательных путей и НИВЛ. Следует соблюдать основные принципы очищения дыхательных путей:

• ручные и механические вспомогательные средства восстановления кашлевой функции рекомендованы для ежедневного использования у более тяжелых пациентов. Лица, осуществляющие уход за больным, должны быть обучены пользоваться этими средствами;

• лица, осуществляющие уход за больным, должны владеть техникой удаления бронхиального секрета, включая постуральный дренаж, и быть информированы о методах кинезотерапии грудной клетки (дренирующий массаж);

• данные оксиметрии являются показателем эффективности терапии. Аспираторы мокроты могут быть полезны для удаления секрета после того, как оказана помощь в откашливании.

Поддержка дыхательной функции:

• безусловно необходима при наличии гиперкап-нии в дневное время;

• ночная НИВЛ уменьшает симптомы нарушенного дыхания во время сна и улучшает качество жизни;

• НИВЛ должна комбинироваться с туалетом дыхательных путей;

• вентиляция с постоянным положительным давлением может быть рассмотрена как способ для последующего перехода к вентиляции с двухуровневым положительным давлением;

• использование неинвазивной вентиляции с двухуровневым положительным давлением с большой разницей давлений даже в течение коротких дневных периодов может улучшить развитие грудной клетки и легких, а также уменьшить деформацию ребер и грудины у лежачих и сидячих больных;

• необходимость использования трахеотомии у лежащих больных - спорный вопрос. Существует большой спектр возможных его решений, начиная от отказа от поддержки дыхания до НИВЛ и заканчивая трахеотомией и механической вентиляцией легких;

• паллиативное лечение может быть рекомендовано для лежачих больных. НИВЛ может применяться как в качестве повседневного терапевтического средства, так и по мере надобности (в качестве паллиативного лечения). Основная цель - не допустить длительного пребывания в отделении интенсивной терапии и по возможности избежать трахеотомии. Если семья решила использовать средства поддержки дыхания, то средством выбора рекомендуется НИВЛ.

22.2.8.2. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВИДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Для всех функциональных групп пациентов рекомендуемыми дополнительными видами лечения являются: применение антибиотиков, лечебное питание, устранение ГЭР.

Проблемы, связанные с питанием и желудочно-кишечным трактом

Течение СМА наиболее часто осложняется следующими проблемами, связанными с питанием и ЖКТ.

1. Трудности глотания. Бульбарный синдром всегда присутствует у больных с тяжелыми формами СМА, может быть причиной аспирационной пневмонии и в конечном счете приводить к смерти больного.

2. Дисфункция ЖКТ. Нарушения моторики ЖКТ включают запоры, задержку эвакуации содержимого желудка и потенциально опасный для жизни ГЭР.

3. Нарушение роста и гипо-/гипертрофия. При ненадлежащем уходе отставание в росте неизбежно имеет место у лежачих больных, в то время как избыточный вес более характерен для больных, сохраняющих подвижность.

Решение проблем, связанных с кормлением и глотанием, нацелено на снижение риска аспирации, повышение эффективности кормления и получение больным удовольствия от приема пищи.

• Целесообразно изменение консистенции пищи. Полутвердая пища может компенсировать жевательную слабость и уменьшить продолжительность приема пищи. Густые жидкости более безопасны в отношении аспирации, чем более текучие жидкости.

• Подбор общего положения, положения головы и рук для достижения возможности самостоятельного питания, в том числе с использованием специальных приспособлений, может улучшить безопасность и эффективность глотания.

• Использование активных пищевых добавок в случае выявленной недостаточности пищевого рациона. На необходимость использования пищевых добавок не влияет зондовое питание.

• Питание через гастральный зонд является оптимальным решением при недостаточной калорийности или опасности орального кормления, так как предотвращает риск аспирации и не мешает прилеганию маски вентиляционной системы.

ГЭР - важная патология, определяющая смертность у больных СМА. Жирная пища задерживает опорожнение желудка и повышает риск ГЭР.

Основные симптомы ГЭР: частые отхаркивания, позывы на рвоту или рвота после приема пищи, жалобы на дискомфорт в животе или груди, отрыжка пищей, отказ от еды из-за дискомфорта при глотании.
Оценка гастроэнтерологической патологии.

• Выявление ранних симптомов ГЭР (позывы на рвоту, отрыжка, урчание в животе после приема пищи).

• Эзофагогастродуоденоскопическое исследование для подтверждения наличия рефлюкса и оценки возможности установки назогастрального зонда.

• Исследование моторики позволяет подтвердить задержку эвакуации содержимого желудка, что может усугублять течение ГЭР и приводить к преждевременному насыщению.

Ведение больных с ГЭР.

• Показано кратковременное симптоматическое использование антацидов (соды и т.п.) или ингибиторов секреции (антигистаминные препараты или ингибиторы протонного насоса - фамо-тидин, ранитидин, омепразол. Длительное их использование нежелательно, так как сопряжено с повышенным риском гастроэнтеритов и пневмонии.

• При наличии задержки эвакуации содержимого желудка и недостаточной перистальтики показаны прокинетические средства.

• Целесообразность применения пробиотиков, например ацидофильных и лактобацилл, с целью поддержания в норме кишечной флоры, в частности, после приема антибиотиков или при длительном применении антацидов, требует дальнейшего изучения.

Патология роста и проблема недостаточного/ избыточного питания

Больные СМА находятся в группе риска по отставанию в росте или набору избыточного веса.

Ортопедическая коррекция

Основной проблемой является мышечная слабость, приводящая к контрактурам и деформации позвоночника; существует высокий риск возникновения боли вследствие патологий опорно-двигательного аппарата, остеопороза и переломов.

Основные диагностические процедуры:

• оценка объема движений;

• оценка мышечной силы и функциональных возможностей по каждой конечности и суставу;

• оценка функциональных возможностей в целом - способность передвигаться, сидеть, обслуживать себя;
• оценка необходимости протезирования;

• рентгенография позвоночника и других суставов;

• оценка плотности кости (денситометрия - двухэнергетическая рентгеноабсорбциометрия);

• оценка необходимости ортопедической хирургии.

Ниже приведены рекомендации по диагностике и лечению ортопедической патологии в зависимости от функционального состояния.

Основные мероприятия по ортопедической коррекции *у детей, которые не могут сидеть без посторонней помощи.*

• Поддержание оптимальной позы: естественная и удобная поза должна определять выбор вспомогательного оборудования.

• Профилактика контрактур: шинирование может быть показано для сохранения объема движений и предотвращения болевого синдрома.

• Лечение болевого синдрома.

• Стимуляция повседневной активности: игры и другие активные занятия как с использованием специальных приспособлений (например, облегченные игрушки), так и без них должны применяться в максимально возможной степени.

• Кресло-каталка: следует убедиться в максимальной функциональной независимости и комфортности пребывания в кресле.

• Протезирование функций конечностей - мобильные устройства поддержки верхних конечностей или эластичные материалы, увеличивающие объем активных движений и функциональные возможности.

• Мероприятия по адаптации домашней (и др. окружающей) обстановки для обеспечения максимальной независимости больных за счет безопасности и доступности всех необходимых им средств.

Основные мероприятия по ортопедической коррекции *у детей, которые могут самостоятельно сидеть, но не могут ходить без посторонней помощи.*

Обследование

• Оценка общего состояния двигательных функций.

• Рентгенография позвоночника и тазобедренных суставов.

Основные мероприятия

• Обеспечение возможности перемещаться с помощью кресла-каталки.

• Мероприятия по адаптации домашней окружающей обстановки для обеспечения максимальной независимости больных за счет безопасности и доступности всех необходимых им средств.

• Профилактика контрактур включает комплексы упражнений на растяжение, разработку объема движений и иммобилизацию (тугое бинтование). Курсы гипсования могут улучшить возможности стояния и переносимость иммобилизации. Применение ортопедических аппаратов может задержать развитие контрактур ахилловых сухожилий. Применение мобильных устройств поддержки верхних конечностей или эластичных материалов, увеличивающих объем активных движений и функциональные возможности, также служит профилактике контрактур.

• Регулярные физические упражнения, включая плавание и адаптированные виды спорта, должны всячески поощряться, так как поддерживают физическую форму и выносливость больного.

• Пребывание в стоячем положении должно поощряться. Для больных, обладающих достаточной силой, должно быть рассмотрено применение облегченных седалищных и коленно-щиколоточно-стопных ортопедических аппаратов с нагрузкой на ногу или

ортопедических устройств эквивалентной ходьбы, которые позволяют облегчить стояние и ходьбу с помощью других лиц.

• Применение ортезов и хирургической коррекции при патологии позвоночника (см. ниже).

Детям, которые могут самостоятельно ходить, рекомендуется следующее. *Обследование*

• Оценка общего состояния двигательных функций.

• Рентгенография позвоночника и тазобедренного сустава.

• Оценка объема движения в суставах и наличия искривлений позвоночника.

• Оценка повседневной активности для определения необходимой помощи в перемещениях, адаптивном и др. вспомогательном оборудовании.
• Рентгенография других областей (не относящихся к позвоночнику).

• Измерение плотности кости целесообразно в случае травм от перегрузки, несчастного случая или падения.

Основные мероприятия

• Использование кресла-каталки для перемещения на большие расстояния повышает мобильность и независимость больного.

• Профилактика контрактур и упражнения для сохранения подвижности суставов.

• Кинезотерапия и активное времяпрепровождение для сохранения выносливости и независимости и/или предотвращения/снижения инва-лидизации.

• Хождение, при необходимости с использованием вспомогательных приспособлений, должно поощряться.

• Регулярные упражнения должны всячески поощряться, так как поддерживают физическую форму и выносливость больного. Упражнения могут включать плавание, различные виды упражнений в воде, адаптированные виды спорта.

• Мероприятия по адаптации домашней окружающей обстановки для обеспечения максимальной независимости больных за счет безопасности и доступности всех необходимых им средств.

• Применение ортезов при сколиозе и контрактурах.

• Хирургическая коррекция патологии позвоночника (см. ниже).

Ранняя хирургическая коррекция сколиоза позволяет улучшить контроль позы, выносливость и внешний вид больного. Хирургическое лечение сколиоза

предпочтительно у больных старше 2 лет с выраженным и прогрессирующим искривлением позвоночника. Операция должна быть выполнена, пока легочная вентиляция сохраняется на адекватном уровне. Решение о хирургическом лечении должно приниматься с осторожностью у ходячих больных СМА, так как изменение сложившейся системы поддержки равновесия и легочной вентиляции может привести к потере способности к самостоятельной ходьбе. Подвывих бедра у больных СМА редко бывает болезненным и часто остается незамеченным. Хирургическое ограничение подвижности сустава часто не решает проблемы, так как отмечаются повторные подвывихи, поэтому в большинстве случаев операции желательно избегать и можно ограничиться консервативным лечением. Деформации стопы и голеностопного сустава делают ношение обычной обуви невозможным/неудобным, что может быть показанием для тенотомии.

Предоперационная подготовка

У больных СМА существует большой риск возникновения постнаркозных осложнений, которые могут привести к длительной интубации, внутрибольнич-ной инфекции, трахеотомии и смерти. Важно, чтобы состояние дыхательной функции у больного было оптимизировано до операции. Показана доопераци-онная оценка, включающая:

• измерение дыхательной функции и эффективности кашля;

• рентгенографию органов грудной клетки;

• выявление нарушений дыхания во время сна;

• выявление осложняющих факторов, включая анкилоз челюсти, орофарингеальную аспирацию, ГЭР, состояние питания и наличие астмы.

Если результаты исследования функции дыхания и/или исследования сна выявляют патологию, то до оперативного вмешательства показано проведение ночной НИВЛ и мероприятий улучшения откашливания. Больного следует ознакомить с этими методиками до проведения оперативного вмешательства. Если возможны затруднения выполнения интубации в связи с челюстным анкилозом, интубация должна быть выполнена под контролем оптоволоконной бронхоскопии.

Послеоперационный уход

Постоперационный уход включает следующее.

• Если больной в состоянии откашливать содержимое дыхательных путей и имеет относительно сохранную силу дыхательных мышц, то риск послеоперационных осложнений не превышает таковой у больных с другой патологией.

• Если слабость дыхательной мускулатуры имеет место до начала операции, то такой больной нуждается в непрерывном мониторинге дыхательных функций и активной тактике ведения.

• Если больной нуждался в средствах дыхательной поддержки до операции, то необходимо их немедленное применение в постоперационный период. Требуется предоперационная вспомогательная ИВЛ во время сна и аналогичная вспомогательная ИВЛ непосредственно после проведения операции.
• Экстубация и переход к НИВЛ должны планироваться как промежуточный этап для возвращения к дооперационной системе дыхательной поддержки. Если больной нуждался в постоянной дыхательной поддержке до операции (посредством НИВЛ или через трахеостому) или во время операции использовались миорелак-санты, то его перевод в отделение интенсивной терапии является обязательным.

• Кислород у больных СМА должн применяться с осторожностью. Возможны диагностические трудности разграничения вторичной гипоксемии, обусловленной гиповентиляцией, и гипоксемии, обусловленной другими причинами (обтурация бронхов секретом, ателектаз). Контроль конечного содержания СО в выдыхаемом воздухе, чрез-кожный контроль CO_2 или анализ содержания газов в артериальной крови поможет выбрать правильный режим применения кислорода.

• Адекватное обезболивание может предупредить гиповентиляцию, связанную с обездвиживанием. Глубина обезболивания должна быть подобрана с учетом минимизации торможения дыхательных центров. Временное усиление дыхательной поддержки может быть необходимо для контроля послеоперационной боли.

Уход за больными в острых ситуациях (острое респираторное заболевание, пневмония, внезапное ухудшение дыхательных функций)

Целью ухода за больными в острой ситуации является нормализация газообмена путем предупреждения ателектаза и туалета дыхательных путей. По возможности, эти задачи должны решаться с помощью НИВЛ. Может быть полезным мониторинг газового состава крови. Показан туалет дыхательных путей при помощи ручных приемов или механических приспособлений для усиления откашливания, постуральный дренаж, кинезотерапия грудной клетки. Показатели оксиметрии должны использоваться для оценки эффективности предпринимаемых мероприятий.
Дыхательная поддержка у лежащих и сидящих пациентов

• Применение НИВЛ в острых случаях предупреждает дыхательную декомпенсацию, вызванную дополнительной нагрузкой в результате нарушения цикла дыхания, нарастанием слабости дыхательной мускулатуры и неэффективной очисткой дыхательных путей от секрета.

• Дневная НИВЛ в комбинации с туалетом дыхательных путей может потребоваться больным, использующим ночную НИВЛ.

• Для коррекции гипоксемии в НИВЛ систему должен быть введен кислород, этому должны предшествовать туалет дыхательных путей и оптимизация параметров положительного давления на вдохе и выдохе.

• Если НИВЛ неэффективна, в качестве краткосрочной меры должны использоваться интубация и механическая вентиляция. После прекращения острой ситуации и нормализации насыщения крови кислородом необходима экс-тубация и возвращение к НИВЛ.

• Решение о наращивании лечебных мероприятий, включая интубацию, должно быть принято заблаговременно.

• Вопрос о трахеотомии рассматривается в случае повторных острых пневмоний у лежачих больных, однако это не всегда приводит к улучшению качества жизни и уменьшению количества госпитализаций. В любом случае трахеотомия проводится в плановом порядке (не в острых ситуациях). Применение трахеотомии у сидячих больных не является оправданным.

• В случаях нарастания дыхательной дисфункции у лежачих больных может быть оправдано применение паллиативных подходов (НИВЛ).

Дети, которые могут самостоятельно ходить, в острых ситуациях могут нуждаться в НИВЛ в сочетании с туалетом дыхательных путей. Кислородная терапия и временная интубация должны проводиться по тем же принципам, что и у лежачих/сидячих больных. Если в острых ситуациях возникает необходимость применения НИВЛ, то должен быть рассмотрен вопрос о наличии средств для проведения НИВЛ в домашних условиях.

Питание больных СМА с острой патологией (острое респираторное заболевание, пневмония, внезапное ухудшение дыхательных функций)

Больные СМА, особенно с тяжелыми двигательными нарушениями, особенно уязвимы в отношении катаболических процессов, а также гораздо более склонны к тощаковой гипогликемии. Всем больным СМА необходимо избегать длительного голодания, особенно в периоды заболеваний. Питание должно быть оптимизировано для полного покрытия энергетических затрат в течение 4-6 ч с момента поступления больного с острой патологией, при этом может применяться энтеральное, парентеральное или комбинированное питание.

22.2.8.3. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Этиологического лечения СМА на сегодняшний день не существует.

Большинство традиционно применяемых препаратов (L-карнитин, коэнзим Q_{10}, лизаты тканей домашних животных и пр.) обладают общим неспецифическим механизмом действия, и их применение имеет невысокий уровень доказательности.

Источник KingMed

L-Карнитин - аминокислота, природное вещество, родственное витаминам группы В. В отличие от витаминов, карнитин синтезируется в организме, поэтому его называют витаминоподобным веществом. В организме человека присутствует в тканях поперечнополосатых мышц и печени. Является фактором метаболических процессов, обеспечивающих поддержание активности кофермента А (КоА). В медицине используется для коррекции метаболических процессов. Оказывает анаболическое, антигипоксиче-ское и антитиреоидное действие, активирует жировой обмен, стимулирует регенерацию, повышает аппетит. L-Карнитин применяется в дозировке до 1000 мг/сут курсами по 2 мес.

Коэнзим Q_{10} (кофермент Q_{10}, убихинон) - это группа коферментов - бензохинонов, содержащих хиноидную группу (отсюда обозначение Q) и содержащих несколько изопрениловых групп (например, 10 в случае кофермента Q_{10}). Убихиноны - это жирорастворимые коферменты, представленные преимущественно в митохондриях эукариотических клеток. Убихинон является компонентом цепи переноса электронов и принимает участие в окислительном фосфори-лировании. Максимальное содержание убихинона - в органах с наибольшими энергетическими потребностями, например в сердце и печени. Кофермент Q принимает участие в реакциях окислительного фосфо-рилирования, является компонентом цепи переноса электронов в митохондриях. Ингибиторы работы уби-хинона останавливают реакции окислительного фос-форилирования. Кофермент Q является компонентом цепи переноса электронов, принимает участие в переносе электронов с NADH-дегидрогеназного комплекса (комплекс I) и сукцинатдегидрогеназного комплекса (II) на комплекс III и участвует, таким образом, в синтезе АТФ. Также кофермент Q является анти-оксидантом и, в отличие от других антиоксидантов, регенерируется организмом. Кроме того, кофермент Q восстанавливает антиоксидантную активность витамина Е α-токоферола. Коэнзим Q применяется в дозировке 30-90 мг/сутки курсами по 2 мес.

Алгоритм действий

Диагностический алгоритм действий при спинальной мышечной дистрофии

Ребенок с симптомокомплексом «вялого ребенка»
Клинический осмотр, электромиография, биохимический анализ крови с исследованием активности фермента КФК
Спинальная мышечная атрофия с типичными или нетипичными клиническими проявлениями
Генетическое исследование наличия делеций в гене *SMN1*
Генетическое исследование количества копий генов *SMN1*
Проведение секвенирования гена *SMN1* для поиска точечных мутаций
Определение необходимости и проведение респираторной поддержки пациентов
Основные мероприятия по ортопедической коррекции у детей

Церебролизин - ноотропное средство, комплексный препарат с нейротрофической активностью, который используется для лечения больных с различными неврологическими заболеваниями, такими как ишемический и геморрагический инсульты, сосудистая деменция, включая БА. Представляет собой комплекс низкомолекулярных пептидов, получаемый с помощью ферментного расщепления очищенных белков мозгового вещества свиньи. Активная фракция представлена пептидами, молекулярный вес которых не превышает 10 000 дальтон. В связи с комплексной природой церебролизина точный механизм его действия остается неизвестным. Церебролизин применяется в виде внутримышечных инъекций по 1,0-2,0 мл курсами по 10-15 раз. Может применяться в составе фармакорефлексотерапии.

Депротеинизированный гемодериват крови телят - препарат, содержащий низкомолекулярные пептиды и производные аминокислот. Будучи гемодериватом, который получают посредством диализа и ультрафильтрации (проходят соединения с молекулярной массой менее 5000 дальтон), содержит только физиологические вещества. На молекулярном уровне он вызывает увеличение утилизации и потребления кислорода (повышает устойчивость к гипоксии), повышает энергетический метаболизм и потребление ***глюкозы.*** Суммарный эффект всех этих процессов заключается в усилении энергетического состояния клетки, особенно в условиях недостаточности. Препарат применяется в виде внутримышечных инъекций по 1,0-2,0 мл курсами по 10-15 раз. Может применяться в составе фармакорефлексотерапии.

Витамины B_1, B_6, B_{12} применяются при различных заболеваниях, ассоциирующихся с недостаточностью витаминов группы В: алкогольная и диабетическая нейропатии, кожные заболевания и т.д. Стимулирует метаболизм в ЦНС, регенерацию нервной ткани, оказывает анальгезирующее действие. Витамины B_1, B_6, B_{12} применяются курсами, по 1-2 мес.

Витамин Е - группа жирорастворимых биологически активных веществ (токоферолы и токотриено-лы), проявляющих антиоксидантные свойства. В природе существует в виде смеси четырех структурных изомеров токоферолов и четырех соответствующих им токотриенолов, отличающихся биологической активностью и исполняемыми в теле функциями. Витамин Е - жирорастворимый витамин, он растворяется и остается в жировых тканях тела, тем самым уменьшая потребность в потреблении больших количеств витамина. Витамин Е применяется курсами по 10-20 МЕ в сутки.

Вальпроаты - противосудорожные средства, оказывают миорелаксирующее, седативное действие.

Проявляют противоэпилептическую активность при всех типах эпилепсии. Вальпроаты повышают содержание ГАМК в ЦНС за счет ингибирования ГАМК-трансферазы, а

также уменьшения обратного захвата ГАМК в тканях головного мозга. В единичных наблюдениях было показано, что применение препаратов вальпроевой кислоты может приводить к увеличению синтеза мРНК, а затем и белка SMN, что впоследствии может улучшать клиническое течение заболевания. Применение вальпроатов носит экспериментальный характер и не может быть рекомендовано для пациентов младше 1 года из-за высокого риска возникновения побочных эффектов; после 1 года средняя дозировка вальпроевой кислоты может составлять 10-20 мг/кг в сутки (Brichta L., 2006).
Сальбутамол - бронхорасширяющий препарат из группы селективных агонистов β_2-адренорецепторов. Действует быстро, в связи с чем применяется для купирования приступов бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, а также при хроническом бронхите. В связи с короткой продолжительностью действия не подходит для предупреждения приступов астмы. Чаще всего применяется для ингаляций в порошке или аэрозоле, существуют также таблетированные формы и сиропы для приема внутрь. Считается, что постоянное применение сальбутамола может приводить к увеличению синтеза мРНК, а затем и белка SMN, что впоследствии может улучшать клиническое течение заболевания. Сальбутамол является экспериментальным препаратом и должен назначаться с осторожностью, может применяться в дозировках по 2-4 мг 4 раза в сутки; максимальная доза - 32 мг/сут.

Для лечения ГЭР применяются следующие препараты.

Домперидон - прокинетик II поколения, предназначенный для лечения заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, сопровождающихся снижением моторно-эвакуаторной функции, а также противорвотное лекарственное средство. Он должен назначаться гастроэнтерологом по строгим показаниям; применяется за 15-30 мин до еды и перед сном (при необходимости) в дозировках до 10 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки.

Тримебутин - регулятор моторики ЖКТ. Действуя на энкефалинэргическую систему кишечника, является регулятором его перистальтики. Обладая сродством к рецепторам возбуждения и подавления, оказывает стимулирующее действие при гипокинетических состояниях гладкой мускулатуры кишечника и спазмолитическое - при гиперкинетических. Препарат действует на всем протяжении ЖКТ, снижает давление сфинктера пищевода, способствует опорожнению желудка и усилению перистальтики кишечника, а также способствует ответной реакции гладкой мускулатуры толстой кишки на пищевые раздражители. Восстанавливает нормальную физиологическую активность мускулатуры кишечника при различных заболеваниях ЖКТ, связанных с нарушениями моторики. Он должен назначаться гастроэнтерологом по строгим показаниям; применяется в дозировках: для детей 3-5 лет по 25 мг χ 3 раза в сутки; для детей 5-12 лет по 50 мг χ 3 раза в сутки, старше 12 лет по 100-200 мг 3 раза в сутки [5-й уровень доказательности].

Антациды (алюминия фосфат) - предназначены для лечения кислотозависимых заболеваний ЖКТ путем нейтрализации соляной кислоты, содержащейся в желудочном соке. Входящий в состав антацидов активный компонент - фосфат алюминия - стал основой для производства целого ряда антацидных препаратов. Фосфат алюминия, вступая в контакт с соляной кислотой, нейтрализует ее путем образования фосфата алюминия. В состав антацидов входит также гидроксид магния, который, помимо нейтрализации соляной кислоты, устраняет способность фосфата алюминия провоцировать запоры.

22.3. НЕВРАЛЬНЫЕ АМИОТРОФИИ

См. главу 25 «Заболевания периферической нервной системы», подраздел 25.2 «Полиневропатии».

22.4. МИОТОНИИ. МИОТОНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Миотонии - группа наследственных заболеваний, проявляющихся замедленным расслаблением мышц и относящихся к каналопатиям (заболеваниям, связанным с патологией ионных каналов). Типичные признаки - миотонические феномены и миотонические разряды, выявляемые при клиническом обследовании и игольчатой ЭМГ соответственно.

Код по МКБ-10: G71.1. Миотонические расстройства.

22.4.1. Классификация

Наиболее известны следующие формы миотоний (в скобках приведены синонимы и коды MIM).

• ДМ (Штейнерта-Куршмана-Баттена-Россо-лимо):

- тип 1 (160900);

- тип 2 (602668).

• Врожденная аутосомно-доминантная миотония (Томсена, 160800).

• Врожденная аутосомно-рецессивная миотония (Беккера, 255700).

• Парамиотония (Эйленбурга, 168300).

• Нейромиотония (синдром Исаакса).

• Хондродистрофическая миотония (синдром Шварца-Джампеля, 255800).

22.4.2. Эпидемиология

Наиболее распространена ДМ (2,1-13,5 на 100 000), реже встречаются миотонии Томсена и Беккера. Нейромиотония Исаакса, синдром Шварца-Джампеля и парамиотония Эйленбурга относятся к редким заболеваниям.

22.4.3. Этиология и патогенез

Выделяют 2 типа ДМ, оба типа ДМ имеют ауто-сомно-доминантный тип наследования с различной пенетрантностью. Наиболее часто встречается ДМ 1-го типа, которая связана с увеличением количества тринуклеотидных повторов CTG в гене *DMPK*(19q13), кодирующем миотонин-протеинкиназу. Тяжесть клинических проявлений коррелирует с количеством повторов. Установлено, что их количество широко варьирует не только у членов одной семьи, но и в разных тканях у одного индивида с преобладанием в скелетных мышцах, миокарде и головном мозге, что,

вероятно, и обусловливает преимущественную локализацию поражения. ДМ 2-го типа связана с экспансией тетрануклеотидных повторов CCTG в гене *ZNFP9,*картированном в локусе 3q21.

Для ДМ 1-го типа характерен феномен антиципации, то есть усиление симптоматики в последующих поколениях. У матери с легко выраженными признаками заболевания может рождаться ребенок с тяжелой врожденной миотонией. Для ДМ 2-го типа антиципация не характерна.

Врожденная миотония является патологией хлорных каналов и связана с точечной мутацией или делецией в гене *CLCN1,* локализованом в локусе 7q35. Вследствие изменения структуры белка, кодируемого этим геном, нарушается проникновение хлора в мышечную клетку, что приводит к замедлению расслабления мышечного волокна и нестабильности мембраны. В зависимости от типа наследования выделяют аутосомно-доминатную форму Томсена и аутосомно-рецессивную форму Беккера.

Парамиотония Эйленбурга связана с патологией натриевых каналов, имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Ген *SCN4A* картирован в локусе 17q35. Отмечается аллельность с гиперкалиемической формой пароксизмальной миоплегии. Механизмы формирования парамиотонических проявлений связаны с повышенной возбудимостью мембраны мышечных волокон и нарушением функционирования сократительных элементов мышцы.
Нейромиотония может быть как приобретенной, так и наследственной. Наиболее часто встречается идиопатическая нейромиотония (синдром Исаакса). Часть случаев нейромиотонии имеет паранеопласти-ческую этиологию (в частности, при тимоме, легочной карциноме, плазмацитоме, лимфоме Ходжкина и т.д.). Установлено, что заболевание имеет неврогенную природу, так как введение кураре купирует мышечные спазмы. Выявление повышенного титра антител к потенциал-зависимым калиевым каналам позволило считать приобретенный синдром Исаакса аутоиммунным заболеванием. Аутоиммунный характер приобретенной нейромиотонии подтверждается наблюдаемой в ряде случаев эффективностью от плазмафереза.

22.4.4. Клиническая характеристика

Классическими клиническими признаками мио-тонии являются миотонические феномены, проявляющиеся ощущением скованности и замедленным расслаблением мышц. Больной не в состоянии быстро разжать крепко сжатый кулак, пальцы он разжимает медленно и с усилием, как при замедленной киносъемке. Подобные трудности возникают при разжимании сжатых челюстей, попытке быстро открыть зажмуренные глаза. Наиболее выражена миотониче-

ская скованность при выполнении первых движений после периода обездвиженности, в связи с чем пациенты могут отмечать затруднения при резком подъеме с кровати или со стула, при попытке сделать первые шаги при переходе проезжей части и т.д.

При всех видах миотонии продолжающаяся двигательная активность приводит к угасанию миото-нических феноменов. При выполнении повторных движений пациент отмечает уменьшение мышечной скованности с улучшением двигательных функций. Исключение составляет парамиотония Эйленбурга, при которой, наоборот, скованность парадоксально усиливается при повторных движениях.
Характерной для миотонии является гипервозбудимость скелетных мышц, которая проявляется формированием при перкуссии мышцы мышечного валика, исчезающего через несколько секунд.

Миотонические феномены фактически патогно-моничны, в связи с чем диагностика миотонии не представляет особой сложности. Вместе с тем нередко больные не могут адекватно описать свое состояние и жалуются на трудности при подъеме по лестнице, вставании со стула, которые интерпретируются как проксимальная мышечная слабость, что и приводит к ошибочной диагностике миопатии, миастении, полимиозита и др.

Отличительная клиническая особенность врожденной миотонии - гипертрофии мышц, создающие впечатление атлетического телосложения. При этом миотонические феномены выражены более ярко, чем при ДМ, и нередко выходят на первый план, приводя к ограничению повседневной активности. Мышечная сила у большинства больных остается сохранной. В отдельных случаях при длительно текущем заболевании может развиваться умеренно выраженная слабость, особенно в дистальных мышцах рук.

ДМ характеризуется сочетанием миотониче-ских феноменов, мышечной слабости и атрофий. Миотоническая скованность обычно выражена негрубо. Для ДМ 1-го типа характерна преимущественно дистальная мышечная слабость с постепенно прогрессирующими мышечными атрофиями и частым развитием степпажа. Лицо многих больных приобретает характерное выражение, получившее название *«facies myotonica»* (гипомимия, «скорбное» выражение, частичный птоз, атрофии височных и жевательных мышц, лобно-височное облысение). При ДМ 2-го типа имеется тенденция к преимущественному поражению проксимальных мышц конечностей при относительной сохранности мышц лица. В ряде случаев ДМ 2-го типа фенотипически может не отличаться от ДМ 1-го типа.
ДМ - мультисистемное заболевание, кроме нервно-мышечных симптомов у большинства больных наблюдается сердечная патология (аритмии, нарушения внутрисердечной проводимости, гипертрофия левого желудочка и др.), церебральные симптомы (когнитивные нарушения, гиперсомния), эндокринные расстройства

(гипогонадизм, импотенция, у женщин - нарушения менструального цикла). Катаракту выявляют у 90% больных.

Парамиотония Эйленбурга (холодовая миотония) отличается возникновением миотонических реакций, мышечного спазма и пареза на холоде. Приступ холо-довой миотонии может длиться несколько минут или часов, затем проходит, и в межприступный период никаких симптомов не отмечают. При других мио-тониях также возможно усиление миотонических феноменов на холоде, но и в тепле они полностью не исчезают. Важнейшим отличием этого заболевания от врожденной миотонии является пародоксальная реакция на повторные физические упражнения: при миотонии Томсена миотонические феномены при повторении движения уменьшаются, а при парамио-тонии, наоборот, усиливаются.

Нейромиотонии - группа заболеваний, связанных с нарушением возбудимости периферических нервов, проявляющихся мышечной скованностью, спазмами (крампи) и постоянной мышечной активностью на ЭМГ. Мышечные спазмы при нейромиото-нии, как правило, безболезненны и сопровождаются ЭМГ-признаками, характерными для произвольного напряжения мышцы, но, в отличие от последнего, больные не могут расслабить напряженную мышцу. Характерно сочетание генерализованных миокимий и миотонической задержки движений (симптом «кулака» и др.), в то же время перкуторные миотонические феномены отсутствуют.

22.4.5. Диагностика

22.4.5.1. АНАМНЕЗ

ДМ 1-го типа чаще дебютирует в юношеском либо взрослом возрасте. Встречается врожденная форма. Тяжесть состояния и степень прогрессирования зависят от количества тринуклеотидных повторов. При тщательном сборе семейного анамнеза часто удается выявить отдельные симптомы в старших поколениях (изолированная катаракта, птоз или легкая слабость мимических мышц). При ДМ 2-го типа имеется тенденция к более позднему началу заболевания. Первые симптомы могут появиться во взрослом или пожилом возрасте. Врожденная форма отсутствует.
При миотонии Томсена дебют заболевания обычно наблюдается на первых годах жизни. Течение заболевания медленное. Миотония Беккера начинается в детском возрасте (4-12 лет) и имеет более тяжелое течение, чем миотония Томсена.

22.4.5.2. ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Основной диагностический признак миотонии - миотонические феномены. Наиболее четко данные феномены видны после пребывания в неподвижном состоянии, и выраженность их уменьшается при повторных движениях (за исключением парамиото-нии Эйленбурга).

При ДМ выявляют снижение силы и атрофию мышц, чаще умеренно выраженные и симметричные. При ДМ 1-го типа мышечная слабость имеет дистальное распределение, при ДМ 2-го типа имеется тенденция к поражению проксимальных мышц конечностей.

Для врожденной миотонии (Томсена и Беккера) характерно атлетическое телосложение. Сила мышц обычно нормальная, однако в некоторых случаях, при длительном течении заболевания, может развиваться симметричная мышечная слабость в проксимальных отделах конечностей.

22.4.5.3. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При ДМ может быть незначительно повышена концентрация КФК в крови. При нейромиотонии выявляют антитела к потенциал-зависимым калиевым каналам (в 50% случаев). Титр антител снижается на фоне лечения.

22.4.5.4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Игольчатая ЭМГ - основной инструментальный метод диагностики миотоний. Миотонические разряды - патогномоничный признак миотонии. Составляющими разряд элементами являются повторяющиеся ПОВ или ПФ. Амплитуда миотонического разряда, как правило, уменьшается, а интервалы между отдельными элементами увеличиваются к концу разряда, что позволяет отличить миотониче-ский разряд от псевдомиотонического, при котором амплитуда разряда остается стабильной.

При врожденной миотонии миотонические разряды выявляются на фоне нормальных параметров ПДЕ. При ДМ выявляют снижение длительности ПДЕ, спонтанная активность, помимо миотонических разрядов, представлена ПФ и ПОВ.
У больных с парамиотонией в покое вне охлаждения регистрируют нормальные ПДЕ и редкие мио-тонические разряды. После произвольного сокращения мышцы возникает ее напряжение или мышечная судорога, вслед за которой возникает парез. В период напряжения наблюдают миотонические разряды, в период пареза - отсутствие как спонтанной, так и произвольной активности, а также отсутствие (или резкое снижение) вызванных электрического и механического ответов мышцы. Для диагностики парамиотонии проводят холодовую пробу: при незначительном охлаждении конечности появляются мио-тонические разряды, при дальнейшем охлаждении исчезают как миотонические феномены, так и ПДЕ (наступает «биоэлектрическое молчание»).

При нейромиотонии исследование игольчатыми электродами в покое выявляет постоянную активность ДЕ. Регистрируются также дуплеты, триплеты ПДЕ, миокимические разряды, разряды высокой частоты. На фоне терапии карбамазепином активность ДЕ снижается. С помощью иммуносупрессивной терапии иногда удается

достичь ремиссии, в этом случае спонтанная активность отсутствует либо активность ДЕ минимальна.

22.4.5.5. ДНК-ДИАГНОСТИКА

ДНК-диагностика ДМ основана на выявлении повышенного количества CTG-повторов в гене *DMPK*при ДМ 1-го типа и повышенного количества CCTG-повторов в гене *ZNFP9* при ДМ 2-го типа.

22.4.6. Дифференциальная диагностика

Обычно отличить ДМ и врожденную миотонию удается по клиническим данным. Тем не менее при врожденной миотонии в ряде случаев в мышцах конечностей может развиваться легкая слабость, имитирующая ДМ. В пользу последней свидетельствуют полиорганность патологии (катаракта, нарушения ритма сердца), а также мимическая слабость или частичный птоз.

Необходимо иметь в виду, что характерные миото-нические разряды при проведении игольчатой ЭМГ также могут выявляться при миотубулярной миопа-тии, кавеолинопатии, полимиозите, болезни Помпе, гипотиреозе и выраженной денервации мышцы, а также при применении целого ряда лекарственных препаратов (колхицин*[9], клофибрат*[9], пропранолол, фенотерол, тербуталин, пеницилламин), однако ни одно из перечисленных состояний не сопровождается клиническими признаками миотонии.
Нейромиотонию нередко приходится отличать от синдрома ригидного человека *(stiff-man syndrome),* при котором, в отличие от нейромиотонии, мышечная активность уменьшается во сне, а также после введения диазепама.

22.4.7. Лечение

Цель лечения - снижение выраженности миотони-ческих проявлений, при нейромиотонии - устранение постоянной мышечной активности и по возможности достижение ремиссии.

22.4.7.1. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Диета с ограничением солей калия может уменьшить миотонические проявления. Следует избегать переохлаждения, так как холод усиливает любые миотониче-ские реакции. При ДМ показаны ЛФК, массаж и др.

22.4.7.2. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Радикального лечения миотонии не существует. Для уменьшения выраженности миотонических проявлений используют фенитоин в дозе 200-400 мг/сут перо-рально. Курсы диуретиков (не калийсберегающих) позволяют снизить уровень калия в крови и уменьшить миотонические проявления. Существенное облегчение симптомов

миотонии достигается применением антиаритмического препарата мексилетина, который назначается совместно с кардиологом под контролем ЭКГ.

Нейромиотонические проявления уменьшаются при назначении карбамазепина. Ремиссии иногда удается достичь с помощью иммуносупрессивной терапии (преднизолон по 1 мг/кг в сутки через день, плазмаферез, иммуноглобулин человека нормальный 400 мг/кг внутривенно, циклофосфамид).

22.4.7.3. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При ДМ иногда может потребоваться имплантация кардиостимулятора.

22.4.8. Прогноз

В целом прогноз для жизни при миотониях благоприятный, однако в связи с кардиальной патологией при ДМ 1-го типа возможна внезапная сердечная смерть. Прогноз для трудовой деятельности при врожденных миотониях благоприятный (с учетом рационального трудоустройства). При ДМ на поздних стадиях заболевания может наступить инвалидиза-ция. При идиопатической нейромиотонии прогноз для жизни благоприятный, при паранеопластических нейромиотониях зависит от основного заболевания.

22.5. МИАСТЕНИЯ

Миастения *(myasthenia gravis,* болезнь Эрба-Гольдфлама) - аутоиммунное заболевание, клинически проявляющееся слабостью и патологической мышечной утомляемостью, обусловленными образованием аутоантител к различным антигенным мишеням периферического нейромышечного аппарата.

Код по МКБ-10: G70. *Myasthenia gravis* и другие нарушения нервно-мышечного синапса.

22.5.1. Эпидемиология

Миастения - заболевание относительно редкое, хотя существует достаточно оснований считать, что наблюдают его значительно чаще, чем считали ранее (0,5-5 на 100 000 населения). В настоящее время распространенность заболевания составляет 10-24 на 100 000 населения. Миастения может дебютировать в любом возрасте, начиная с раннего детства и заканчивая глубокой старостью. Средний возраст начала болезни у женщин - 26 лет, у мужчин - 31 год. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляет 1:3.

22.5.2. Классификация

Выделяют следующие формы заболевания.

• Генерализованная миастения.

- Миастения новорожденных.

- Врожденная миастения.

- Доброкачественная миастения с офтальмопа-резом или офтальмоплегией.

- Семейная детская миастения.

- Юношеская миастения.

- Генерализованная миастения взрослых:

- легкая;

- тяжелая;

- острая молниеносная;

- поздняя тяжелая;

- с развитием мышечных атрофий.

• Глазная миастения:

- юношеская;

- взрослая.

При различении различных форм миастении используют широкий спектр клинических, электрофизиологических и иммунологических критериев, позволяющих выявить подгруппы (подклассы) заболевания.

22.5.3. Патогенез

При миастении антитела и аутореактивные Т-клетки поражают антигенные мишени полипептидной природы, расположенные на постсинапти-ческой мембране и в мышечной клетке. К ним относятся мышечный ацетилхолиновый рецептор (АХР), мышечно-специфическая тирозинкиназа (MuSK), рианодиновый рецептор (RyR), титин-протеин и др.
Также обнаружены антитела к некоторым цитокинам, ганглиозидам миелина нервной ткани и другим белковым структурам.

Мышечный АХР - основная мишень аутоантител при миастении. Рецептор состоит из 5 субъединиц - [$(\alpha)_2$, β, γ, δ]. Все субъединицы мышечного АХР гли-козилированы. В зависимости от стадии развития в онтогенезе выделяют 2 варианта мышечного ацетил-холинового рецептора: эмбриональный, содержащий γ-субъединицу, и взрослый, в котором γ-субъединица заменена на ε-субъединицу. При генерализованной форме миастении основные регионы для связывания аутоантител расположены на экстрацеллюлярном участке 67-76 α-субъединицы (главный иммуноген-ный регион MIR), а при миастении с тимомой - на цитоплазматическом участке 371-378 той же субъединицы (очень иммуногенный цитоплазматиче-ский эпитоп - VICE-α). Антитела к MIR выявляют у 80-90% больных. При глазной форме миастении антитела направлены не к α_1-, а к γ-субъединице, локализованной у взрослых людей только в экстраокулярных мышцах. Это обстоятельство позволило разработать иммунологический экспресс-метод дифференциальной диагностики окулярной формы миастении и эндокринной офтальмопатии, а также прогнозировать генерализацию патологического процесса.

MuSK - мембранная белковая молекула, принимающая участие в формировании кластеров АХР на постсинаптической мембране при участии агрина и рапсина. Она активирует каскад сигналов, ответственных за все этапы формирования синапса, включая организацию постсинаптической мембраны. Агрин синтезируется мотонейронами и, транспортируясь вниз по моторному аксону, попадает в синаптиче-скую щель. Далее агрин взаимодействует с MuSK-постсинаптическим мембранным компонентом, который фосфорилирует связанные с рапсином субъединицы АХР. Агрин, MuSK и рапсин сконцентрированы в нервно-мышечном синапсе. Очевидно, что для формирования нервно-мышечного синапса необходима целостность всех компонентов. Установлено, что у 70% больных серонегативной миастенией присутствуют антитела к MuSK.

Титин - гигантский мышечный белок с молекулярной массой приблизительно 3000 кДа, который располагается от Z-диска до М-линии саркомера. Титин состоит из соединенных друг с другом иммуноглобулин-подобных областей и уникальной области, богатой пирролидин-а-карбоновой кислотой (Р), глутаматом (Е), лизином (К) и валином (V) - так называемая PEVK-область. Титин управляет расположением саркомера и обеспечивает его эластичность. Антитела к титину (IgG_1 и IgG_4, обладающие способностью активировать белки системы комплемента) обнаружены в сыворотках крови 80-90% больных миастений с тимомой. Основная антигенная детерминанта титина (MIR) экспрессирована в опухолевых эпителиоцитах тимом и, вероятно, является первичным антигеном, индуцирующим аутоиммунную реакцию против мышечного титина.

Рецепторы кальцийвысвобождающих каналов саркоплазматического ретикулума (RyR) относятся к хемовозбудимым каналам, лигандом которых являются алкалоид растительного происхождения рианодин и кофеин. RyR - трансмембранный белок, состоящий из 4 гомологичных субъединиц с молекулярной массой 450 кДа. Внутримембранный фрагмент субъединицы рецептора многократно пересекает мембрану и образует канал для ионов кальция. Цитоплазматическая часть молекулы, так называемая ножка, ориентирует направление выхода кальция. Антитела связываются с главным имму-ногенным регионом (799-1172) RyR. Появление у больных миастенией с тимомой антитела к RyR ряд авторов рассматривают как признак злокачественного течения заболевания, их уровень коррелирует с тяжестью патологического процесса и летальностью.

Поражение описанных выше и некоторых других антигенных мишеней приводит к нарушению нервно-мышечной передачи, проявляющейся мышечной слабостью и патологической утомляемостью. В нормальном нервно-мышечном соединении количество высвобождающегося на нервный импульс медиатора (ацетилхолина) значительно превышает необходимое для генерации потенциала концевой пластинки и возникновения потенциала действия мышечного волокна. Количество АХР на постсинаптической мембране также существенно больше, чем необходимо для эффективного взаимодействия возбуждения мышечного волокна ацетилхолином. Подобный запас прочности функционирования нормального нервно-мышечного синапса называют фактором надежности. При миастении имеет место не только уменьшение плотности рецепторов на постсинаптической мембране, но и нарушение их функционального состояния, разрушение складок постсинаптической мембраны и изменение формы синаптической щели, что приводит к снижению фактора надежности.

22.5.4. Клиническая характеристика

Для миастении типично хроническое течение с периодическими обострениями и ремиссиями и возможным развитием тяжелых состояний, называемых кризами.

Клинические проявления зависят от формы заболевания и стадии ее течения (ремиссия или обострение). Ведущие клинические симптомы при всех формах миастении - слабость и патологическая мышечная утомляемость, усиливающиеся на фоне физических нагрузок и уменьшающаяся после отдыха или приема антихолинэстеразных препаратов.

• Для миастении с ранним началом характерно частое вовлечение экстраокулярной (80%), мимической (92%) и бульбарной (65%) мускулатуры, относительно редкое поражение жевательных (40%) и дыхательных (20%) мышц, а также мышц шеи (30%). У большинства больных выявляют слабость мышц туловища и конечностей, причем снижение силы в трехглавой мышце выражено в большей степени (60%), чем в дельтовидной (35%).

• У больных миастенией, сочетающейся с тимо-мой, и больных с поздним началом болезни без тимомы существенно чаще поражаются бульбар-

ная и жевательная мускулатура (80%), мышцы шеи (65%) и дельтовидная мышца (75%).
• Для серонегативной миастении характерно относительно редкое вовлечение экстраокулярных (10%) и туловищных (35%) мышц, а также более частое поражение бульбарной (90%) и дыхательной (65%) мускулатуры.

Внезапные нарушения витальных функций, называемые кризами, наблюдаются у 10-15% пациентов. Различают миастенический и холинергический кризы. Сложности их дифференциации обусловлены тем обстоятельством, что чаще всего они развиваются параллельно в виде смешанного криза. Несмотря на сходство клинической картины этих кризов, патогенетические механизмы их развития различны, и, соответственно, лечение этих состояний требует разных подходов.

22.5.4.1. МИАСТЕНИЧЕСКИЙ КРИЗ

Миастенический криз связан не только с уменьшением плотности холинорецепторов постси-наптической мембраны вследствие их комплемент-опосредованного разрушения, но и с изменением функционального состояния оставшихся рецепторов и ионных каналов.

Тяжелые генерализованные миастенические кризы проявляются различной степенью угнетения сознания, выраженными бульбарными нарушениями, нарастающей дыхательной недостаточностью, резкой слабостью скелетной мускулатуры. Расстройства дыхания неуклонно прогрессируют на протяжении нескольких часов, а иногда даже минут. Вначале дыхание становится частым, поверхностным, с включением вспомогательных мышц, затем редким, прерывистым. В дальнейшем развиваются явления гипоксии с гиперемией лица, сменяющейся цианозом. Появляются тревога, возбуждение, развивается двигательное беспокойство, затем полная остановка дыхания, спутанность и утрата сознания. Нарушение деятельности

сердечно-сосудистой системы проявляется увеличением ЧСС до 150-180 в минуту и повышением систолического АД до 200 мм рт.ст. В дальнейшем АД понижается, пульс становится вначале напряженным, затем аритмичным, нитевидным. Усиливаются вегетативные симптомы - саливация, потоотделение. При крайней степени тяжести потеря сознания сопровождается непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией. При тяжелых генерализованных миастенических кризах развиваются явления гипоксической энцефалопатии с появлением непостоянной пирамидной симптоматики (симметричное повышение сухожильных рефлексов, появление патологических стопных рефлексов).

22.5.4.2. ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ КРИЗ

Холинергический криз обусловлен избыточной активацией никотиновых и мускариновых АХР вследствие передозировки антихолинэстеразных препаратов. При этом типе криза наряду с развитием генерализованной слабости мышц формируется весь комплекс побочных холинергических эффектов. В основе двигательных и вегетативных расстройств при холинергическом кризе лежат гиперполяризация постсинаптической мембраны и десенситизация АХР, что связано с выраженной блокадой ацетилхолинэсте-разы и вызванным этим избыточным поступлением ацетилхолина к АХР постсинаптической мембраны.

Холинергические кризы наблюдают довольно редко (у 3% больных), они развиваются медленнее, чем миастенические. В течение суток или нескольких дней состояние больных ухудшается, нарастают слабость и утомляемость, больной не выдерживает прежнего интервала между приемами антихолинэстеразных препаратов, появляются отдельные признаки холи-нергической интоксикации, затем, после очередной инъекции или перорального приема антихолинэсте-разных препаратов (на высоте их действия - обычно через 30-40 мин), развивается картина криза, симулирующего миастенические расстройства. Сложность дифференциальной диагностики холинергического криза состоит в том, что во всех случаях присутствует генерализованная мышечная слабость с бульбарны-ми и дыхательными нарушениями, наблюдаемая и при миастеническом кризе. Помощь в диагностике оказывают различные холинергические проявления, признаки хронической холинергической интоксикации, по данным анамнеза. Диагноз холинергического криза основывается на парадоксальном снижении мышечной силы (без предшествующей провокации физическим усилием) в ответ на обычную или увеличенную дозу антихолинэстеразных препаратов.

22.5.4.3. СМЕШАННЫЙ КРИЗ

Смешанный криз наблюдает чаще всего. Трудность его диагностики заключается в том, что он сочетает в себе все клинические черты миастениче-ского и холинергического кризов. Это самый тяжелый вариант витальных нарушений у

больных миастенией. В литературе комбинированный криз называют ломким (brittle) вследствие противоположности механизмов действия, лежащих в его основе. С одной стороны, больной нуждается в немедленном приеме антихолинэстеразных препаратов, а с другой - он не переносит их, и его состояние ухудшается после их введения.
Предвестниками смешанных кризов являются скрытые или явные признаки хронической холинер-гической интоксикации, описанные выше. В клиническом течении смешанных кризов выделяют 2 фазы: первая - миастеническая, проявляющаяся усугублением бульбарных и дыхательных нарушений, генерализацией двигательных расстройств и адекватной реакцией на прием антихолинэстеразных препаратов; вторая - холинергическая, характеризующаяся клиническими проявлениями холинергического криза.

Особенность распределения двигательных расстройств в период смешанного криза состоит в том, что при полной функциональной несостоятельности кра-ниобульбарной и дыхательной мускулатуры сила мышц рук и ног может быть снижена незначительно. Кроме того, обращает внимание неодинаковая обратимость двигательных нарушений в различных мышечных группах на фоне приема антихолинэстеразных препаратов. Так, их введение может существенно уменьшать двигательные нарушения туловищной локализации и практически не влиять на состояние краниобульбарной и дыхательной мускулатуры. Клинический опыт позволяет считать, что холинергические и смешанные кризы развиваются у больных с преимущественно кра-ниобульбарной формой миастении, у которых существенно снижен порог между лечебной и токсической дозой антихолинэстеразных препаратов.

В основе диагностики лежат тщательный клинический анализ, позволяющий выявить первую фазу смешанного криза, а также клиническая и электрофизиологическая оценка эффективности введения антихолинэстеразных препаратов.

Важнейший метод дифференциальной диагностики кризов при миастении - оценка эффективности пробы с введением адекватной дозы антихолинэсте-разного препарата.

• При миастеническом кризе проба позитивная, причем полная компенсация двигательного дефекта отмечается у 12%, неполная - у 88% больных.
• При холинергическом кризе проба негативная, однако у 13% больных возможна частичная компенсация.

• При смешанном характере криза наиболее часто (в 80% случаев) отмечают частичную компенсацию, неполную компенсацию выявляют в 20% случаев.

22.5.5. Диагностика

22.5.5.1. АНАМНЕЗ

В диагностике миастении важное значение имеют данные анамнеза, указывающие на наличие в прошлом кратковременных эпизодов слабости и утомляемости, полностью или частично регрессировавших самопроизвольно или на фоне неспецифического лечения. В 90% случаев в процесс вовлекаются экстраокулярные мышцы, что проявляется диплопией и птозом. Значительно реже отмечают эпизоды бульбарных расстройств или слабости туловищной мускулатуры. Имеет определенное значение и семейный анамнез (наличие у родственников нервно-мышечных, аутоиммунных и онкологических заболеваний).

Иногда поводом для обследования в целях диагностики миастении могут быть и выявленные при рентгенографии, КТ или МРТ признаки опухоли переднего средостения. Следует подчеркнуть, что сам факт обнаружения образования в средостении никоим образом не свидетельствует о наличии миастении и не может быть критерием диагностики этого заболевания.

22.5.5.2. ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

В основе клинической картины миастении лежат различной степени выраженности нарушения функции поперечнополосатой мускулатуры, приводящие к затруднению или невозможности выполнения определенных движений. При легкой степени поражения мышц нарушения функции выявляют только при многократных повторных движениях или при длительном статическом напряжении отдельных мышц. При выраженных клинических проявлениях болезни слабость выявляют без предварительной нагрузки. Различная выраженность слабости и мышечной утомляемости может быть причиной того, что врач может не выявить исходного снижения мышечной силы без использования пробы с предварительной динамической или статической нагрузкой. Для мышечной слабости при миастении характерны избирательное поражение отдельных мышечных групп; несоответствие локализации слабости зоне иннервации отдельных нервов; лабильность клинических проявлений слабости; уменьшение слабости после приема анти-холинэстеразных препаратов.

В клинической практике для оценки степени выраженности двигательных расстройств используют шкалу силы мышц конечностей, предложенную A. Szobor (1976).

- 0 баллов - движения в мышце отсутствуют.
- 1 балл - минимальные движения в мышце, но вес конечности пациент не удерживает.
- 2 балла - пациент удерживает вес конечности, но сопротивление, оказываемое исследователю, минимально.

• 3 балла - пациент оказывает сопротивление усилиям изменить положение конечности, но оно незначительно.

• 4 балла - пациент хорошо сопротивляется усилиям изменить положение конечности, но имеется некоторое снижение силы.

• 5 баллов - сила мышцы соответствует возрастной и конституциональной норме обследуемого.

Для объективной оценки тяжести клинических проявлений миастении используют количественную шкалу (QMGS), предложенную R.J. Barohn et al. (1998). Она предусматривает оценку по 4-балльной шкале выраженности вовлечения в патологический процесс различных мышц (глазодвигательных, буль-барных, мимических, дыхательных, проксимальных и дистальных мышц конечностей, а также мышц шеи). Для выполнения исследования необходимы секундомер, динамометр, спирометр, а также стакан с водой. Исследование проводят после предварительной отмены антихолинэстеразных препаратов. Определяют следующие показатели.

• Наличие и степень выраженности (по времени появления) диплопии при взгляде в сторону.
• Птоз при взгляде вверх.

• Дизартрию при счете до 50.

• Силу дельтовидной мышцы при отведении вытянутой руки в сторону в положении сидя.

• Силу мышц шеи при подъеме головы под углом 45° в положении лежа на спине.

• Силу проксимальных мышц ног при вытягивании прямой ноги под углом 45° в положении лежа на спине.

• Силу мышц кисти (по данным динамометрии).

• ЖЕЛ по данным спирометрии (% от нормы).

• Силу круговой мышцы глаза.

• Функцию глотания (возможность выпить 1/2 стакана воды).

Полученные данные вносят в соответствующую форму (пример которой приведен в табл. 22.6, причем в числитель вносят показатели (в секундах, килограммах или процентах), а в знаменатель - соответствующую степень тяжести от 0 до 3.

Применение этой шкалы позволяет оценить выраженность важного клинического симптома - мышечной утомляемости. Безусловно, оценка слабости мимической мускулатуры и нарушений речи не лишена элементов субъективизма, тем не менее в совокупности получаемая клиническая информация достаточно объективна.

Источник KingMed

Таблица 22.6. Количественная шкала тяжести клинических проявлений миастении (QMGS)

Показатель	Выраженность симптома				Оценка
	0 (отсутствует)	1 (умеренная)	2 (средняя)	3 (тяжелая)	
Диплопия при боковом взгляде влево или вправо, с	61	11–60	1–10	Спонтанная	15/1
Птоз (взгляд верх), с	61	11–60	1–10	Спонтанный	61/0
Мышцы лица (зажмуривание глаза)	Нормальное закрывание	Полное, слабое, некоторое сопротивление	Полное, без сопротивления	Неполное	2
Возможность выпить 1/2 стакана воды	Нормальное	Минимальное покашливание или прочистка горла	Тяжелый кашель, удушье или носовая регургитация	Не может глотать	1
Разговор после счета вслух от 1 до 50 (начало дизартрии)	Отсутствует	На 30–49	На 10–29	На 9	35/1
Вытягивание правой руки (90° в сидячем положении), с	240	90–239	10–89	0–9	50/2
Вытягивание левой руки (90° в сидячем положении), с	240	90–239	10–89	0–9	41/2
ЖЕЛ,% нормы	≥80	65–79	50–64	<50	83/0
Динамометрия справа, кг: • мужчины; • женщины	 ≥45 ≥30	 15–44 10–29	 5–14 5–9	 0–4 0–4	 12/2
Динамометрия слева, кг: • мужчины; • женщины	≥35 ≥25	15–34 10–24	5–14 5–9	0–4 0–4	11/2
Подъем головы (в положении лежа на спине на 45°), с	120	30–119	1–29	0	60/1
Вытягивание правой ноги (в положении лежа на спине на 45°), с	100	31–99	1–30	0	30/2
Вытягивание левой ноги (в положении лежа на спине на 45°), с	100	31–99	1–30	0	35/1

Примечание. После обследования в крайнюю по горизонтали ячейку вносят количественный показатель и выраженность симптома, например, диплопия - 9/3 или вытягивание руки в сторону - 115/1. Затем суммируется каждый показатель выраженности симптома и подводится окончательный итог. Общий количественный показатель миастении может составлять от 0 (отсутствие каких-либо глазодвигательных и бульбарных нарушений, а также мышечной слабости - полная ремиссия) до 39 баллов (наибольшая выраженность глазодвигательных и бульбарных нарушений, а также мышечной слабости), в приведенном примере - 17.

Также предложено оценивать тяжесть клинических проявлений миастении по пятибалльной шкале MGFA (Barohn R.J., 1996).

• 1 - изолированная слабость только окулярных мышц, во всех других мышцах сила нормальная.

• 2A - преобладание умеренной слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того и другого. Могут быть также умеренное вовлечение в процесс бульбарной мускулатуры и слабость окулярных мышц любой степени выраженности.

• 2B - преобладание умеренной слабости буль-барной и дыхательной мускулатуры либо и того и другого. Также могут быть умеренное вовлечение мышц туловища либо проксимальных отделов конечностей и слабость окулярных мышц любой степени выраженности.

• 3A - преобладание средней степени слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того и другого. Могут быть также умеренное вовлечение в процесс буль-барной и дыхательной мускулатуры и слабость окулярных мышц любой степени выраженности.

• 3B - преобладание средней степени слабости бульбарной и дыхательной мускулатуры либо и того и другого. Также возможны умеренное или средней степени тяжести вовлечение мышц туловища либо проксимальных отделов конечностей и слабость окулярных мышц любой степени выраженности.

• 4A - преобладание тяжелой степени слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того и другого. Также могут быть умеренное вовлечение в процесс бульбар-ной и дыхательной мускулатуры и слабость окулярных мышц любой степени выраженности.

• 4B - преобладание тяжелой степени слабости бульбарной и дыхательной мускулатуры. Возможны также умеренное, среднее или тяжелое вовлечение мышц туловища либо проксимальных отделов конечностей и слабость окулярных мышц любой степени выраженности.
• 5- интубация (с механической вентиляцией или без таковой), кроме случаев обычных послеоперационных вмешательств.

Существенным достоинством шкалы MGFA является возможность анализа выраженности двигательных расстройств с оценкой преимущественности и степени вовлечения в патологический процесс экстраокулярной, бульбарной и туловищной мускулатуры.

Использование шкалы существенно облегчает формулировку диагноза [например, миастения (1) - миастения, глазная форма или миастения (3A) - миастения, генерализованная форма средней степени тяжести с преимущественным поражением мышц туловища и конечностей].

22.5.5.3. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ТЕСТ

Фармакологический тест с введением антихолин-эстеразных препаратов считают одним из наиболее значимых критериев диагностики миастении. Используют неостигмина метилсульфат (при массе тела пациента 50-60 кг - 1,5 мл; 60-80 кг - 2 мл; 80-100 кг - 2,5 мл 0,05% раствора) или пиридостигмина бромид (при массе тела пациента 50-60 кг - 10 мг; 60-80 кг - 20 мг; 80-100 кг - 30 мг). У детей доза указанных препаратов составляет 1,0 мл или 5 мг соответственно. При возникновении

мускариновых эффектов антихо-линэстеразных препаратов после оценки эффективности теста вводят атропин (0,2-0,5 мл 0,1% раствора). Оценку результатов теста проводят в интервале от 40 мин до 1,5 ч после введения препарата.

Полную компенсацию двигательных нарушений выявляют у 15% больных миастенией (полная компенсация предполагает восстановление силы мышцы до нормальных значений, то есть 5 баллов независимо от степени ее исходного снижения). У большинства больных миастенией (75%) отмечают неполную реакцию на введение препаратов, то есть увеличение силы мышцы на 2-3 балла, но не до нормальной. Частичная компенсация характеризуется увеличением силы на один балл в отдельных мышцах, тогда как в других мышцах она не изменяется. При полной и неполной компенсации двигательных нарушений пробу считают позитивной, при частичной - сомнительной, при отсутствии реакции - негативной.

22.5.5.4. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех больных миастенией необходимо исследование сыворотки крови на уровень аутоантител к мышечному АХР, который считается одним из основных критериев диагностики заболевания. Важное значение имеет динамика этого показателя для оценки эффективности патогенетической терапии.

Изучение уровня аутоантител к титин-белку наиболее показательно у больных миастенией, сочетающейся с тимомой (повышение этого показателя отмечено у 78% больных), а также у больных с поздним началом миастении без тимомы (84%).

При миастении, сочетающейся с тимомой, важным показателем считают и увеличение уровня антител к рианодиновым рецепторам саркоплазматического ретикулума (выявляют в 35% случаев), свидетельствующее о тяжелом течении заболевания.

Аутоантитела к MuSK обнаруживают у 40-50% больных с серонегативной миастенией.

22.5.5.5. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Один из основных критериев диагностики миастении - нарушение нервно-мышечной передачи, выявляемое посредством ЭМГ (см. подраздел 2.5.3 «Электромиография. Электронейромиография»).

Следует подчеркнуть, что с учетом многообразия клинических форм заболевания и неравномерностью вовлечения в патологический процесс различных мышечных групп понятие «стандартная для исследования мышца» при миастении теряет всякий смысл. Бессмысленно при краниобульбарной форме миастении исследовать клинически не пораженную дельтовидную мышцу. Аналогичным образом по отсутствию нарушений нервно-мышечной передачи в круговой мышце глаза, которая относится к мимическим, а не к экстраокулярным мышцам, нельзя исключить глазную форму миастении. Таким образом, очень важно выбрать для проведения ЭМГ наиболее пораженную клинически мышцу (мышцы).

Совершенствование метода стимуляционной ЭМГ позволяет в настоящее время изучать состояние нервно-мышечной передачи в мимической, жевательной и дыхательной мускулатуре, а также в дистальных и проксимальных отделах конечностей. Это обстоятельство является весьма важным, поскольку позволяет объективно оценить степень вовлечения различных мышц в патологический процесс.

Схема проведения диагностических исследований при изучении функционального состояния нервно-мышечной передачи

• Измерение негативной фазы амплитуды (площади) М-ответа в ответ на одиночный супрамакси-мальный стимул (в мВ).

• Измерение величины декремента амплитуды (площади) М-ответа при стимуляции мышцы частотой 3 Гц в процентах по отношению пятого М-ответа к первому (А5/А1).

• Исследование изменения амплитуды М-ответа при стимуляции частотой 3 Гц через 2 с после окончания тетанической серии (посттетаниче-ское облегчение) или максимального произвольного усилия в течение 10 с (постактиваци-онное облегчение).

• Исследование изменения амплитуды М-ответа и величины декремента при стимуляции частотой 3 Гц через 3 мин после окончания тетанической серии (посттетаническое истощение) или максимального произвольного усилия (постактива-ционное истощение) в процентах по отношению пятого М-ответа к первому и сопоставление величин декремента до и после тетанизации или максимального произвольного усилия.

Наряду с изменениями амплитуды М-ответа при низко- и высокочастотной стимуляции оценивают изменение площади М-ответа, которое в большинстве случаев соответствует степени изменения амплитуды М-ответа.

При ритмической стимуляции мышц здоровых лиц частотой 3 Гц декремент амплитуды М-ответа не выявляется ввиду большого запаса надежности нервно-мышечной передачи. Поскольку все мышечные волокна вовлекаются в активность, амплитуда суммарного потенциала остается стабильной.
При снижении фактора надежности нервно-мышечной передачи выключение из активности определенной части мышечных волокон приводит к уменьшению амплитуды суммарного М-ответа, что проявляется снижением последующих М-ответов в серии по отношению к первому, то есть декрементом амплитуды и площади М-ответа.

Величина декремента при стимуляции частотой 3 Гц отражает степень снижения фактора надежности нервно-мышечной передачи и обычно определяется отношением амплитуды пятого М-ответа к первому в процентах.

Важным является вопрос о величине декремента, которая достоверно указывала бы на патологическое снижение надежности нервно-мышечной передачи. Большинство исследователей утверждают, что она составляет более -10%, а некоторые авторы считают за нормальные значения величину декремента до -15%.

22.5.6. Дифференциальная диагностика

Наиболее часто ошибочная постановка диагноза миастении связана с наличием птоза и различной степенью выраженности глазодвигательных расстройств. Необходимо исключение таких заболеваний, как эндокринная офтальмопатия, окулофарингеальная мышечная дистрофия, рассеянный склероз, синдром Миллера-Фишера, ботулизм, синдром Толосы-Ханта, митохондриальные цитопатии, конгенитальные миа-стенические синдромы и др.

Бульбарные проявления миастении следует отличать от сосудистых и опухолевых поражений мозга, для которых характерно отсутствие динамичности нарушений и реакции на введение антихолинэстеразных препаратов. Иногда значительные трудности возникают при дифференциальной диагностике миастении и БАС, при котором в некоторых случаях возможны не только клинические симптомы миастении, но и нарушения нервно-мышечной передачи и реакции на введение антихолинэстеразных препаратов. В таких случаях правильный диагноз можно поставить только после проведения ЭМГ, выявляющей признаки денервации и реиннервации, а также наличие большого количества потенциалов фасцикуляций, характерных для БАС.
Дыхательные расстройства и кризы при миастении следует дифференцировать с СГБ, для которого характерны арефлексия, нарушение состава цереброспинальной жидкости, отсутствие нарушений нервно-мышечной передачи и реакции на введение антихолин эстеразных препаратов.

Слабость мышц туловища и конечностей у больных миастенией следует отличать от различных форм врожденных и приобретенных миопатий. Миопатический процесс, как правило, характеризуется отличным от миастении характером распределения двигательных расстройств: отсутствием (за редким исключением) признаков поражения экстраокулярной и бульбарной мускулатуры, дыхательных нарушений; чаще сопровождается снижением или отсутствием сухожильных рефлексов, различной степенью выраженности мышечных атрофий.

Клинические симптомы, напоминающие миастению, возможны и при таких формах нарушения нервно-мышечной передачи, как синдром Ламберта-Итона и ботулизм. Причем если для синдрома Ламберта-Итона не характерны экстраокулярные, бульбарные и дыхательные нарушения, то именно они составляют ядро клинической картины ботулизма. Характерные для синдрома Ламберта-Итона сла-

бость и утомляемость мышц туловища и конечностей при ботулизме выявляются редко. Для обеих форм характерна гипоили арефлексия. Эффект от введения антихолинэстеразных препаратов при синдроме Ламберта-Итона минимальный, а при ботулизме отсутствует. Нарушения нервно-мышечной передачи характеризуются снижением исходной амплитуды М-ответа и ее существенным увеличением в процессе высокочастотной стимуляции (инкремент) или после максимального произвольного усилия.

Следует подчеркнуть, что главное отличие миастении от других форм патологии - динамичность симптомов и положительная реакция на введение антихолинэстеразных препаратов.

22.5.7. Лечение

Сохраняют свою актуальность различные методы лечения миастении (медикаментозные и хирургические). Каждый из методов преследует определенные цели и является наиболее целесообразным на том или ином этапах развития болезни.

22.5.7.1. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение включает методы экстракорпоральной иммунокоррекции (гемосорбция и плазмаферез).

К немедикаментозным методам лечения можно отнести и γ-терапию на область тимуса. Данный метод применяют у пациентов, которым в силу тех или иных обстоятельств невозможно провести тимэктомию, а также как метод комплексной терапии после удалении тимомы (особенно в случаях инфильтрации опухоли в расположенные рядом органы). Суммарную дозу γ-облучения подбирают индивидуально (в среднем 40-60 Гр).

22.5.7.2. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В основу стратегии лекарственной терапии миастении положены следующие принципы.

• Этапность лечебных мероприятий.

• Сочетание компенсирующей, патогенетической и неспецифической терапии.

• Учет фазы течения заболевания - хроническая или острая (кризы).

Первый этап

Компенсирующая терапия предполагает назначение следующих препаратов.

• Антихолинэстеразные средства: пиридостигми-на бромид перорально в максимальной суточной дозе 240-360 мг (30-120 мг на прием). Секрецию ацетилхолина улучшает ипидакрин в дозе 120-160 мг/сут перорально, 45 мг/сут парентерально.

• Препараты калия (например, калия хлорид в порошке по 1,0 г 3 раза в день; порошок растворяют в стакане воды или сока и принимают во время еды). Противопоказания для использования больших доз калия - полная поперечная блокада сердца, нарушение выделительной функции почек.

• Калийсберегающие диуретики, в частности спиронолактон перорально в дозе 0,025-0,05 г 3-4 раза в день.

Второй этап

При недостаточной эффективности препаратов, используемых на первом этапе, а также для создания запаса прочности в компенсации миастенических расстройств перед подготовкой к операции (тимэктомии) назначается лечение глюкокортикоидами.

Эффективность глюкокортикоидов при лечении миастении достигает 80%. Из-за относительно быстро наступающего эффекта их считают препаратами выбора у больных с витальными нарушениями, а также при дебюте заболевания с бульбарных нарушений и при глазной форме миастении.

В настоящее время оптимальным считают прием глюкокортикоидов через день. Дозу преднизолона подбирают индивидуально, ориентируясь на тяжесть состояния больного. В среднем она составляет 1 мг/ (кг/сут), но не менее 50 мг; препарат принимают 1 раз в день утром. Лечение желательно начинать в условиях стационара. Эффект оценивают через 6-8 приемов. В первые несколько дней некоторые пациенты могут отмечать эпизоды ухудшения состояния в виде нарастания мышечной слабости и утомляемости. Возможно, эти эпизоды связаны с прямым действием глюкокортикоидов на процессы освобождения синаптического медиатора и десенситизацией рецепторов. Это обстоятельство обусловливает необходимость временного уменьшения дозы антихолинэстеразных препаратов. По мере достижения эффекта и улучшения состояния больных дозу преднизолона (метилпреднизолона) постепенно уменьшают до поддерживающей.

При длительном приеме глюкокортикоидов у ряда пациентов могут развиться побочные эффекты различной степени выраженности. Наиболее часто отмечают повышение массы тела, гирсутизм, катаракту, нарушение толерантности к глюкозе, АГ, остеопению. При развитии побочных эффектов, помимо симптоматической терапии, целесообразно уменьшить дозу препарата.

Третий этап

При недостаточной эффективности глюкокортико-идов или развитии выраженных побочных эффектов целесообразно назначение цитостатических препаратов.

• Азатиоприн обычно хорошо переносится и эффективен у 70-90% больных миастенией. По сравнению с преднизолоном азатиоприн действует медленнее,

клинический эффект его появляется только через 2-3 мес. Азатиоприн можно использовать в качестве монотерапии или в сочетании с глюкокортикоидами, если они не оказывают достаточного эффекта или если из-за побочных эффектов необходимо снижение их дозы. Азатиоприн назначают перорально ежедневно по 50 мг/сут с последующим увеличением дозы до 150-200 мг/сут.

• Микофенолата мофетил хорошо переносится и эффективен у 60-70% больных. По сравнению с азатиоприном он действует быстрее (клинический эффект появляется через 3-4 нед) и обладает меньшим количеством побочных эффектов. В качестве монотерапии препарат недостаточно эффективен, поэтому его назначают в дополнение к глюкокортикоидам в случаях, когда необходимо снижение их дозы. Микофенолата мофе-тил назначают перорально ежедневно по 2 г/сут с последующей коррекцией дозы в зависимости от эффективности лечения.

• Циклоспорин успешно применяют при лечении тяжелых форм миастении в случаях резистентности к другим препаратам. Эффект практически не зависит от предшествующей терапии. Преимущество циклоспорина заключается в его более избирательном (по сравнению с другими иммунодепрессантами) воздействии на отдельные механизмы иммунного ответа. Препарат назначают перорально в дозе 3 мг/кг в сутки, при отсутствии токсических реакций дозу можно увеличить до 5 мг/кг 2 раза в сутки. Улучшение у большинства больных отмечают через 1-2 мес от начала терапии, оно достигает максимума через 3-4 мес. После достижения стойкого терапевтического эффекта дозу циклоспорина можно снизить до минимальной поддерживающей.
• Циклофосфамид используют при отсутствии эффекта от других иммунодепрессантов как в виде монотерапии, так и в сочетании с аза-тиоприном. Препарат вводят внутримышечно ежедневно в дозе 200 мг или через день в дозе 400 мг. Терапию начинают в условиях стационара, и только убедившись в хорошей переносимости препарата, можно переводить больных на амбулаторное лечение.

На третьем этапе для коррекции возможных побочных эффектов глюкокортикоидной и иммуносупрес-сивной терапии можно применять иммуномодуля-торы, полученные из вилочковой железы. Следует помнить, что эти препараты в редких случаях могут вызывать обострение миастении.

22.5.7.3. ЛЕЧЕНИЕ КРИЗОВ

По современным представлениям, патофизиологические механизмы развития кризов при миастении связаны с различными вариантами изменения плотности и функционального состояния АХР вследствие их аутоиммунного поражения. В соответствии с этим лечение кризов должно быть направлено на компенсацию нарушений нервно-мышечной передачи и коррекцию иммунных расстройств.

Искусственная вентиляция легких

При развитии кризов в первую очередь необходимо обеспечить адекватное дыхание, в частности, с помощью ИВЛ. В каждом конкретном случае вопрос о переводе пациента на ИВЛ решают на основании данных клинической картины (нарушение ритма и глубины дыхания, цианоз, возбуждение, потеря сознания), а также объективных показателей, отражающих газовый состав крови, насыщение гемоглобина кислородом, кислотно-основное состояние (ЧДД >40 в мин, ЖЕЛ <15 мл/кг, P_aO_2 <60 мм рт.ст., P_aCO_2 >60 мм рт.ст., pH около 7,2," S_a0_2 <70-80%).

В ряде случаев достаточно проведения ИВЛ и отмены антихолинэстеразных препаратов на 16-24 ч для купирования холинергического и смешанного кризов. В связи с этим ИВЛ вначале можно проводить через интубационную трубку, и только при затянувшихся нарушениях дыхания в течение 3-4 дней и более показано наложение трахеостомы. **В период проведения ИВЛ полностью исключают введение антихолинэстеразных препаратов,** проводят интенсивное лечение интеркуррентных заболеваний и патогенетическое лечение миастении. Через 16-24 ч после начала ИВЛ, при условии ликвидации клинических проявлений холинергического или смешанного кризов, следует провести пробу с введением антихо-линэстеразных препаратов. При положительной реакции можно прервать ИВЛ и, убедившись в возможности адекватного дыхания, перевести больного на прием пероральных антихолинэстеразных препаратов. При отсутствии положительной реакции на введение антихолинэстеразных препаратов необходимо продолжить ИВЛ и повторять пробу каждые 24-36 ч.

При проведении ИВЛ необходимы следующие мероприятия.

• Обеспечение проходимости дыхательных путей (контроль положения интубационной трубки, своевременная аспирация содержимого трахео-бронхиального дерева, ингаляция муколитиче-ских, антибактериальных препаратов, вибрационный массаж грудной клетки).

• Периодический контроль дыхательного объема, пиковых давлений вдоха и выдоха, показателей кислотно-основного баланса и газового состава крови, а также показателей функции кровообращения (АД, центральное венозное давление, сердечный выброс, общее периферическое сопротивление).

• Систематический контроль равномерности вентиляции легких (аускультация, рентгенография), при необходимости - «раздувание» легких вручную.

• Регулярный контроль температуры тела, диуреза и баланса жидкости.

• Рациональное парентеральное или зондовое питание (при длительной ИВЛ), контроль деятельности кишечника, профилактика инфекции мочевых путей, пролежней.

• Профилактика осложнений, связанных с длительным пребыванием интубационной или тра-хеостомической трубки в дыхательных путях (ларингиты, трахеобронхиты, пролежни, эрозивные кровотечения).

Перевод пациента на самостоятельное дыхание проводят после тщательной оценки основных показателей, свидетельствующих об адекватности спонтанного дыхания, - отсутствие цианоза, тахипноэ, тахикардии, сохранности мышечного тонуса, достаточного дыхательного объема (>300 мл), P_aO_2 более 80 мм рт.ст. при дыхании смесью с 50% кислорода, способности больного создать разрежение вдоха не менее 20 см вод.ст., полного восстановления сознания.

Плазмаферез

Наиболее эффективное лечебное мероприятие при миастеническом и холинергическом кризах - плаз-маферез. Метод основан на заборе крови из локтевой или одной из центральных вен с последующим ее центрифугированием, отделением форменных элементов и заменой плазмы либо на донорскую, либо

на искусственную. Эта процедура приводит к быстрому (иногда в течение нескольких часов) улучшению состояния больных. Возможно повторное извлечение плазмы в течение нескольких дней или через день.

Обследование больного перед плазмаферезом включает:

• оценку состояния жизненно важных функций;

• полный клинический анализ крови (в том числе количество тромбоцитов, гематокрит);

• определение группы крови и резус-фактора;

• серологические тесты на сифилис, ВИЧ, вирус гепатита B;

• определение концентрации общего белка, белковых фракций;

• определение основных показателей свертываемости крови;

• клинический анализ мочи.

Операцию проводят в операционной или реанимационной палате, оборудованной и оснащенной в соответствии с требованиями ведения больных, находящихся в критическом состоянии.
В зависимости от показаний применяют плазмафе-рез центрифужный (ручной или аппаратный), фильтрационный (аппаратный) или в сочетании с плазма-сорбцией.

Терапия иммуноглобулинами

Внутривенное введение иммуноглобулина человека нормального может вызвать быстрое временное улучшение течения миастении. Введение высоких доз Ig подавляет

иммунные процессы. Общепринятым режимом терапии считают короткие (5-дневные) курсы внутривенного введения препарата в дозе 400 мг/кг ежедневно. В среднем клинический эффект наступает на 4-й день от начала лечения и сохраняется в течение 50-100 дней после окончания курса. Через 3-4 мес возможен повторный курс терапии Ig. Побочные эффекты проявляются в виде повышения температуры тела (4%), тошноты (1,5%), ГБ (1,5% случаев). Большинство из этих явлений проходит после уменьшения скорости введения препарата или после временного прекращения инфузии.

22.5.7.4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При хорошей эффективности препаратов первого этапа, но сохраняющихся легких бульбарных нарушениях на фоне отмены пиридостигмина бромида показано проведение тимэктомии. Возможные механизмы благоприятного влияния тимэктомии на течение миастении связаны с удалением источника антигенов, индуцирующих синтез антител к АХР; уменьшением выработки аутоантител; удалением источника ненормальных лимфоцитов. Эффективность тимэктомии в настоящее время составляет 50-80%. Результатом операции могут стать полное клиническое выздоровление (эффект А), стойкая ремиссия при значительном уменьшении дозы антихолинэстеразных препаратов (эффект В), значительное улучшение состояния на фоне сохранения потребности в антихолинэстераз-ных препаратах (эффект С), отсутствие улучшения (эффект D). Показания к тимэктомии - опухоль вилочковой железы (тимома), вовлечение в процесс
краниобульбарной мускулатуры, а также прогрессирующее течение миастении. У детей тимэктомия показана при генерализованной форме миастении, плохой компенсации нарушенных функций в результате медикаментозного лечения и при прогрессирова-нии болезни.

Противопоказания к тимэктомии - тяжелые соматические заболевания, а также острая фаза миастении (выраженные некомпенсированные бульбарные нарушения, а также нахождение больного в кризе). Тимэктомия нецелесообразна у больных, длительно страдающих миастенией при стабильном ее течении, а также при локальной глазной форме миастении.

22.5.8. Рекомендации пациенту

При миастении противопоказаны инсоляции, чрезмерные физические нагрузки, препараты магния, курареподобные миорелаксанты, нейролептики и транквилизаторы (кроме тофизопама), гамма-окси-масляная кислота, мочегонные [кроме спиронолак-тона и других спиронолактонов], антибиотики ами-ногликозиды (гентамицин, стрептомицин, неомицин, канамицин, мономицин*[9], тобрамицин, сизомицин*[9], амикацин, дидезоксиканамицин-B*[9], нетилмицин), фторхинолоны (эноксацин*, норфлоксацин, ципроф-локсацин, офлоксацин, флероксацин*, ломефлокса-цин,

спарфлоксацин), а тетрациклин - под наблюдением врача, фторсодержащие кортикостероиды (дексаметазон, триамцинолон), производные хинина, D-пеницилламин.

22.5.9. Прогноз

Правильная диагностика и своевременное назначение адекватных методов лечения приводят к компенсации двигательных расстройств более чем у 80% больных миастенией.

Глава 23. Наследственные болезни обмена веществ

Е.И. Гусев, А.С. Петрухин, С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова

23.1. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Наследственные метаболические заболевания - огромный класс моногенных наследственных заболеваний, обусловленных мутациями генов, кодирующих ферменты, транспортные или сигнальные белки. На сегодняшний день к наследственным метаболическим заболеваниям относят более 500 нозологических форм, их количество постоянно увеличивается. Все наследственные метаболические заболевания подразделяют на 22 подкласса, в зависимости от пораженного метаболического пути дефекта. Наиболее распространены и хорошо изучены среди них следующие:

• лизосомные болезни накопления;

• митохондриальные энцефаломиопатии (см. подраздел 22.1.3 «Митохонд-риальные миопатии и энцефаломиопатии»);

• пероксисомные болезни;

• нарушения обмена аминокислот/органических кислот.

23.1.1. Лизосомные болезни накопления

Лизосомные болезни накопления характеризуются нарушением расщепления макромолекул в лизосомах.

Коды по МКБ-10: E74.0. Болезни накопления гликогена. E75. Нарушения обмена сфинголипидов и другие болезни накопления липидов. E76. Нарушения обмена глюкозаминогликанов. E77. Нарушения обмена гликопротеинов.

23.1.1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота лизосомных болезней накопления составляет 1 на 7000-8000 живых новорожденных.

23.1.1.2. КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от природы накапливаемых в лизосомах макромолекул выделяют мукополисахаридозы, гликопротеинозы, сфинголипидозы, нейрональные цероидные липофусцинозы.

23.1.1.3. ЭТИОЛОГИЯ

При мутациях в генах, кодирующих лизосомные ферменты или транспортные белки, происходит накопление нерасщепленных субстратов, что вызывает нарушение работы лизосом и приводит к гибели клеток.

23.1.1.4. БОЛЕЗНЬ КРАББЕ

Болезнь Краббе - аутосомно-рецессивное прогрессирующее заболевание, возникающее в результате снижения активности лизосомного фермента галактоцереброзидазы, участвующей в гидролизе галактоцереброзидов.

Синонимы: лейкодистрофия глобоидно-клеточная, Краббе-Бенеке болезнь, Краббе глобоидно-клеточная лейкодистрофия, Краббе диффузный инфантильный склероз, недостаточность галактоцереброзидазы.

Код по МКБ-10: E75.2. Другие сфинголипидозы.

Эпидемиология

Частота инфантильной болезни Краббе составляет 1 на 100 000 живых новорожденных в США, 2 на 100 000 в Швеции и 0,5 на 10 000 в Японии.

Классификация

В зависимости от возраста начала заболевания выделяют четыре клинические формы болезни Краббе: инфантильную, позднюю инфантильную, ювенильную и взрослую.

Этиология и патогенез

Ген галактоцереброзидазы картирован на хромосоме 14q21-q31. Накопление предшественника галактоцереброзида - галактозилцерамида (психозина) происходит в бимолекулярном слое миелина. Психозин - токсичное вещество, вызывающее гибель олигодендроцитов, распад миелинового волокна и образование характерных включений в глиальной ткани - «глобоидных клеток».

Клиническая картина

Чаще встречают инфантильную (классическую) форму (85-90% случаев). Эта форма болезни Краббе начинается на первом полугодии жизни. Первыми симптомами бывают немотивированные подъемы температуры тела, гипервозбудимость, нарушения вскармливания, повышение мышечного тонуса по спастическому типу.

К 6-8-му месяцу жизни становится заметным отставание в психомоторном развитии, в некоторых случаях присоединяются судороги. В дальнейшем происходит быстрая утрата ранее приобретенных навыков, нарастание мышечного тонуса до опистотонуса, прогрессирующее снижение интеллекта и зрения. У 80-90% больных отмечают судороги, резистентные к антиэпилептической терапии.

При поздней инфантильной и ювенильной формах болезнь Краббе начинается в среднем от 2 и 6 лет. Манифестным симптомом, как правило, бывает нарушение зрения в виде зрительной агнозии, гемианоп-сии. Позднее присоединяются нарушения походки, обусловленные спастическими парезами и параличами, прогрессирующей мозжечковой атаксией и невропатией. По мере развития болезни прогрессирует снижение зрения, развиваются грубый спастический тетрапарез, бульбарно-псевдобульбарный синдром, органическая деменция. В большинстве случаев смертельный исход наступает в течение 3 лет после начала болезни вследствие инфекционных осложнений.

Диагностика

Инструментальные методы

У пациентов с болезнью Краббе при рентгеновской КТ и МРТ головного мозга в начальных стадиях заболевания обычно выявляют поражение белого вещества мозжечка, подкорковых структур, пирамидных трактов (рис. 23.1).

Позднее возникают атрофия большого мозга, поражение мозолистого тела и теменно-затылочных отделов белого вещества головного мозга.

Лабораторная диагностика

Основным методом подтверждения диагноза служит определение активности фермента галактоцереброзидазы с использованием радиоактивного меченого или искусственного субстрата в лейкоцитах крови или культуре клеток кожных фибробластов.

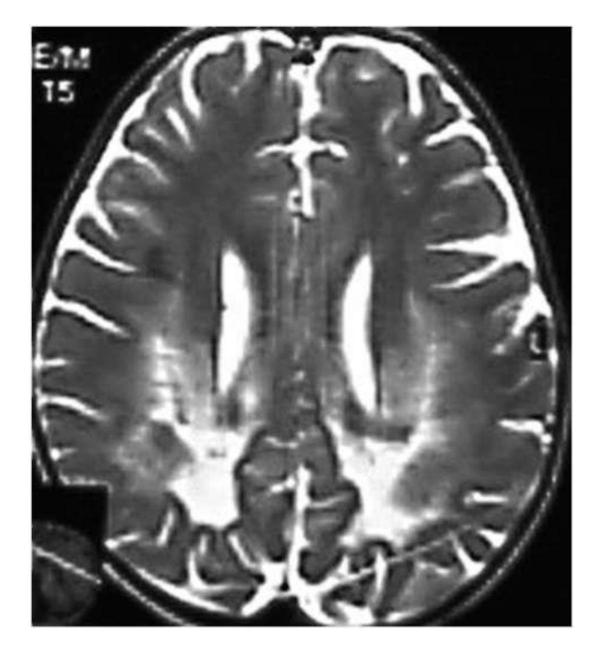


Рис. 23.1. Магнитно-резонансная томография головного мозга при болезни Краббе-Бенеке

Пренатальную диагностику проводят путем определения активности галактоцереброзидазы в амнио-цитах и клетках ворсин хориона или методами ДНК-диагностики, если генотип пробанда известен.

Лечение

В настоящее время не разработано специфической терапии при болезни Краббе. Трансплантация костного мозга - один из вариантов лечения, применяемый в доклинической стадии заболевания.

23.1.1.5. МЕТАХРОМАТИЧЕСКАЯ ЛЕЙКОДИСТРОФИЯ

Метахроматическая лейкодистрофия - аутосомно-рецессивное прогрессирующее заболевание, возникающее в результате снижения активности лизосомного фермента арилсульфатазы А, участвующей в гидролизе цереброзидсульфатов.

Синонимы: сульфатидный липидоз, метахроматическая лейкоэнцефалопатия, лейкодистрофия Шольца-Гринфилда, диффузный склероз мозга.

Код по МКБ-10: E75.2. Другие сфинголипидозы.

Эпидемиология

Частота заболевания составляет 1:40 000. Выделяют несколько форм метахроматической лейкодистро-фии в зависимости от возраста начала заболевания: врожденную, позднюю инфантильную, ювенильную и взрослую.

Этиология и патогенез

При заболевании происходит накопление суль-фатидов и уменьшается содержание цереброзидов в белом веществе центральной и ПНС, что вызывает нестабильность миелиновой мембраны и ее разрушение. Ген арилсульфатазы А картирован на хромосоме 22q13.31-qter.

Клиническая картина

Чаще встречают позднюю инфантильную (классическую) форму заболевания. Возраст начала болезни варьирует от 6 мес до 4 лет. Для начальной стадии поздней инфантильной формы метахроматической лейко-дистрофии характерны гипотония мышц конечностей, снижение или отсутствие глубоких сухожильных рефлексов, нарушения походки, что бывает проявлением прогрессирующей ПНП. По мере прогрессирования заболевания развиваются спастический тетрапарез, туловищная атаксия и атрофия зрительных нервов. Приблизительно у 25% больных появляются эпилептические приступы. Для терминальной стадии болезни характерны отсутствие контакта с окружающим, поза децеребрационной или декортикационной ригидности, бульбарно-псевдобульбарный синдром, учащение судорог, амавроз, снижение слуха до полной глухоты, нарушение речи, вплоть до мутизма.

При ювенильной и взрослой формах первыми симптомами заболевания обычно становятся нарушение интеллекта и/или поведения, их часто расценивают как шизофреноподобный синдром. В дальнейшем присоединяются пирамидные, экстрапирамидные и мозжечковые расстройства, развивается органическая деменция, снижаются зрение и слух.

Диагностика

Инструментальные методы

Наибольшую диагностическую значимость имеет МРТ головного мозга. В большинстве случаев при МРТ выявляют гиперинтенсивные (в Т2) очаговые изменения белого вещества. Иногда локальные участки повышения Т2-сигнала чередуются с зонами нормальной плотности, что создает своеобразную неоднородность белого вещества, напоминающую «тигроидный» рисунок (рис. 23.2).

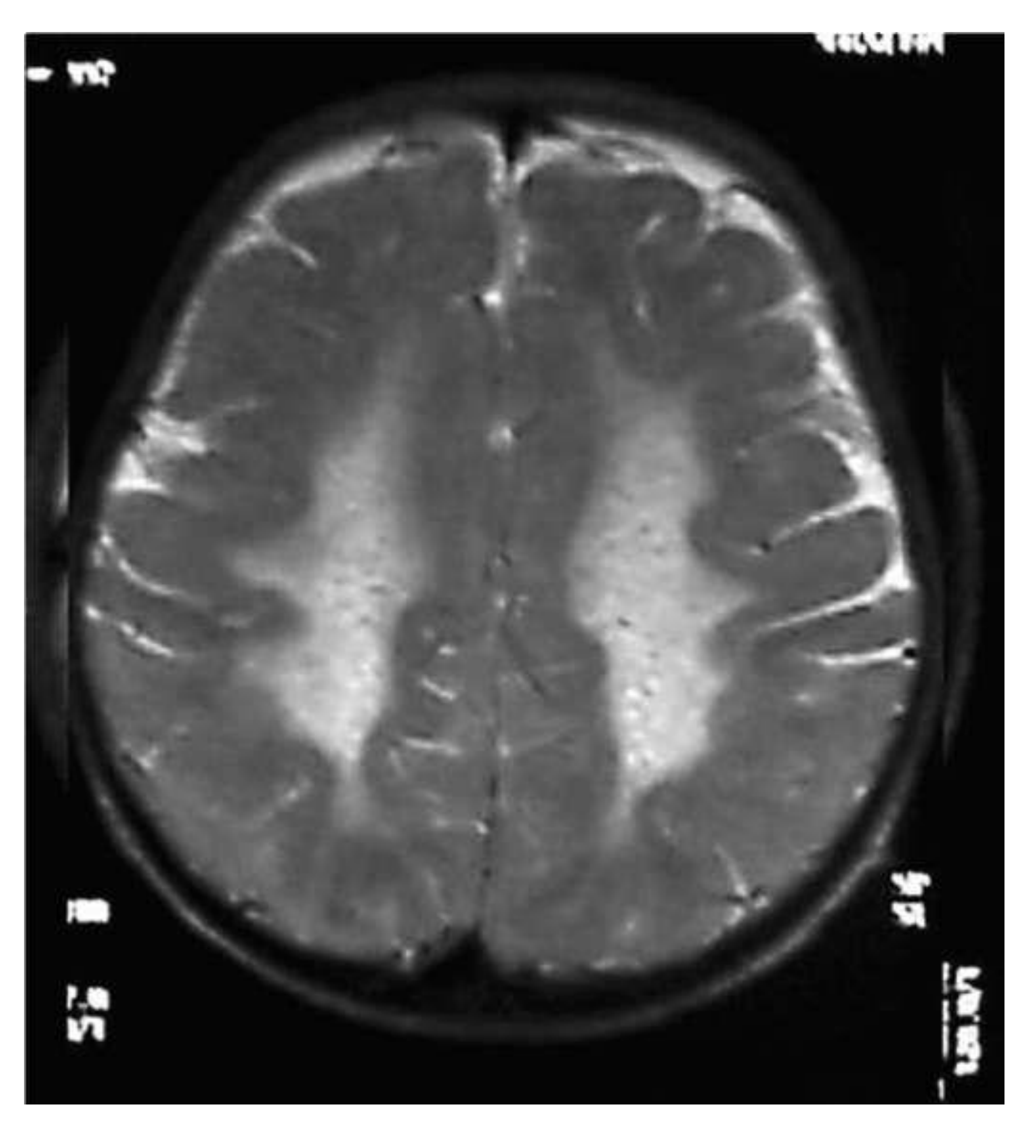


Рис. 23.2. Магнитно-резонансная томография головного мозга при метахроматической лейкодистрофии. «Тигроидный» паттерн в перивентрикулярном белом веществе

Лабораторная диагностика

Основным методом подтверждения диагноза служит определение активности арилсульфатазы А в лейкоцитах крови и культуре клеток кожных фибро-бластов.

Пренатальную диагностику проводят путем измерения активности арилсульфатазы А в амниоцитах и клетках ворсин хориона или методами ДНК-диагностики, если генотип пробанда известен.

Лечение

В настоящее время не разработано эффективного лечения заболевания. Применяют симптоматическую терапию. В стадии разработки находится ферменто-заместительная терапия - препарат метазим[p], предназначенный для лечения поздней инфантильной формы заболевания. При поздней инфантильной и ювенильной формах проводят трансплантацию костного мозга.

23.1.1.6. БОЛЕЗНЬ ПОМПЕ

В расщеплении гликогена участвуют несколько ферментов, в том числе и лизосомный фермент глюкозидаза, поэтому гликогеноз II типа (болезнь Помпе), связанный с нарушениями активности этого фермента, относят и к группе лизосомных болезней накопления, и к нарушениям обмена гликогена, то есть гликогенозам.

Синонимы: гликогеноз II типа, недостаточность кислой мальтазы.

Код по МКБ-10: Е74.0. Болезни накопления гликогена.

Эпидемиология

Частота заболевания 1 на 40 000 живых новорожденных.

Этиология и патогенез

Лизосомный фермент глюкозидаза (кислая маль-таза) участвует в расщеплении гликогена в лизосо-мах. Ген глюкозидазы картирован на длинном плече хромосомы 17q25. Мутации в данном гене вызывают снижение активности фермента глюкозидазы, что приводит к отложению гликогена в разных тканях, преимущественно в печени, сердце и скелетных мышцах.

Клиническая картина

Болезнь Помпе может манифестировать в любом возрасте; наиболее распространенная и хорошо изученная форма - классическая инфантильная форма заболевания.

Классическая инфантильная форма Дебют заболевания приходится на первое полугодие жизни. Манифестные симптомы - мышечная гипотония и нарушения вскармливания. В дальнейшем появляются симптомы быстро прогрессирующей гипертрофической кардиомиопатии: тоны сердца становятся глухими, нарушается ритм

сердца, часто в виде ритма галопа, на рентгенограмме грудной клетки размеры сердца увеличены. У больных обнаруживают симптомокомплекс «вялого ребенка». Скелетные мышцы часто увеличены в объеме и плотные на ощупь. При ЭМГ регистрируют первично-мышечные нарушения. Печень обычно не увеличена, но очень плотная при пальпации. Заболевание быстро прогрессирует и имеет фатальный исход на первом году жизни.

Ювенильная и взрослая формы

Заболевание характеризуется поздним дебютом и медленным прогрессированием основных клинических симптомов. Основным из них бывает миопа-тический синдром. На начальных этапах болезни уменьшается мышечная сила и атрофируются прокси-

мальные отделы нижних конечностей, в дальнейшем вовлекаются диафрагма и другие группы мышц, участвующие в акте дыхания, что приводит к легочной недостаточности и затруднению/нарушению дыхания во сне.

Диагностика

Основной метод подтверждения диагноза - определение активности α-глюкозидазы (в фибробластах, мышечной ткани, лейкоцитах крови), а также методы ДНК-анализа. Пренатальная ДНК-диагностика возможна благодаря определению активности лизосом-ной α-глюкозидазы в биоптате хориона.

Лечение

В настоящее время создан препарат для ферменто-заместительной терапии.

23.1.2. Мукополисахаридозы

Мукополисахаридозы - группа лизосомных болезней накопления, обусловленная нарушениями обмена глюкозаминогликанов. Наиболее часто в популяции встречают мукополисахаридозы I, II и III типов.

Код по МКБ-10: Е76. Нарушения обмена глюкозаминогликанов.

23.1.2.1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют 10 форм мукополисахаридозов, различающихся по типу накапливаемых глюкозамино-гликанов, типу наследования и дефекту ферментов. Клинические особенности этой группы - сочетания поражения нервной системы, скелета и внутренних органов.

23.1.2.2. МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ I ТИПА

Мукополисахаридоз I типа - аутосомно-рецессив-ное заболевание, возникающее в результате снижения активности a-L-идуронидазы, участвующей в метаболизме двух глюкозаминогликанов - дерматансульфа-та и гепарансульфата.

Эпидемиология

Частота заболевания составляет 1 на 90 000 живых новорожденных.

Классификация

В настоящее время в зависимости от выраженности клинических симптомов заболевания, обусловленных исключительно остаточной функциональной активностью мутантного фермента (чем она выше, тем легче протекает заболевание), различают три формы заболевания: синдром Гурлер, Гурлер-Шейе и Шейе.

Этиология и патогенез

Ген a-L-идуронидазы картирован в локусе 14p16.3. Глюкозаминогликаны накапливаются повсеместно: в хрящах, сухожилиях, надкостнице, эндокарде и сосудистой стенке, печени, селезенке и нервной ткани, что приводит к появлению клинических симптомов заболевания.

Синдром Гурлер

Клиническая картина. Дебют заболевания происходит на первом году жизни. Начальными симптомами заболевания бывают задержка психомоторного развития, грыжи, частые респираторные инфекции. С возрастом постепенно становятся очевидными характерные изменения черт лица по типу гаргоилизма и нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата. Типичный вид больного: большая голова, череп гидроцефальной формы, выступающие швы черепа, большой лоб, выступающие лобные бугры, широкая переносица, короткие носовые ходы с вывернутыми кнаружи ноздрями, полуоткрытый рот, большой высунутый язык, толстые губы, гиперплазия десен, нерегулярные зубы, короткая шея, задержка роста, шумное дыхание, тугоподвижность мелких и крупных суставов, тотальная платиспондилия и/или кифоз поясничного отдела, бочкообразная или колоколообразная грудная клетка. Как правило, на первом году жизни происходит помутнение роговицы, позднее может присоединиться глаукома. По мере развития заболевания у всех больных отмечают задержку психомоторного развития, гепатоспленомегалию, прогрессирующую нейросен-сорную тугоухость. Другие симптомы заболевания - прогрессирующая гидроцефалия и комбинированные пороки сердца, среди них наиболее частым бывает стеноз митрального клапана.

Диагностика. При МРТ головного мозга обнаруживают множественные кисты в проекции пери-вентрикулярного белого вещества, мозолистого тела, реже - базальных ганглиев (рис. 23.3).

Источник KingMed

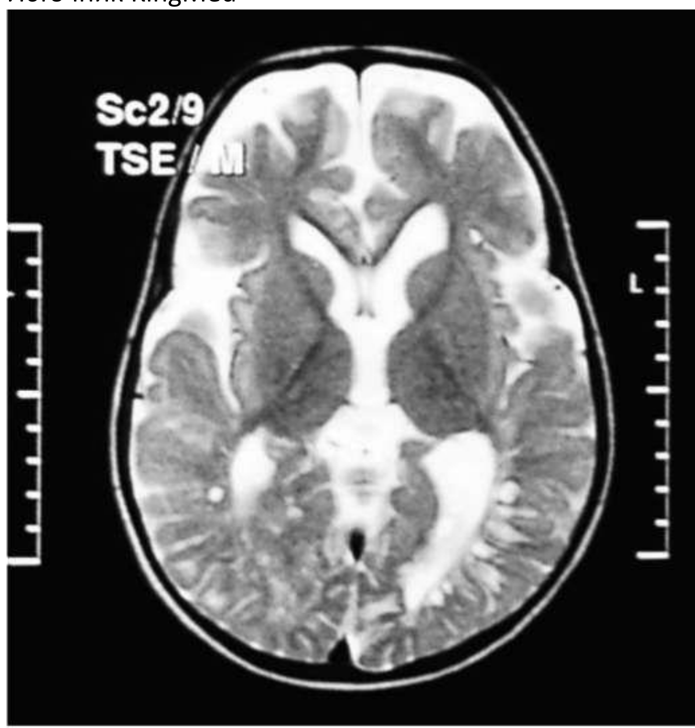


Рис. 23.3. Магнитно-резонансная томография головного мозга при мукополисахаридозе I типа (синдроме Гурлер). Множественные кисты в области задних рогов боковых желудочков

Основными методами подтверждения диагноза служат выявление повышенной экскреции дерматан-сульфата и гепарансульфата с мочой и определение активности a-L-идуронидазы (в фибробластах, лейкоцитах крови), а также методы ДНК-анализа.

Лечение. Проводят симптоматическую терапию. Трансплантация костного мозга может кардинально изменить течение заболевания и улучшить его прогноз. В настоящее время создан препарат для ферментозаместительной терапии, эффективный при лечении экстраневральных проявлений мукополиса-харидоза I типа (ларонидаза).

Синдром Гурлер-Шейе

Дебют заболевания - первое десятилетие жизни. Для этой формы заболевания характерны мягкие гарголо-идные черты лица, менее выраженная тугоподвижность суставов, нейросенсорная глухота, помутнение роговицы. Сердечно-сосудистые нарушения также выявляют практически у всех больных. У многих развиваются гидроцефалия и шейная миелопатия. Интеллект, как правило, не страдает. Большинство пациентов доживают до 3-го десятилетия жизни. Основной причиной фатального исхода становится острая сердечно-сосудистая и легочная недостаточность.

Синдром Шейе

Дебют заболевания происходит в конце первого десятилетия жизни. Основные симптомы заболевания - тугоподвижность суставов, тоннельный синдром карпальной

области, помутнение роговицы, глаукома, пигментная дегенерация сетчатки, черты гаргоилизма выражены незначительно. Для данного синдрома характерен порок сердца в виде аортального стеноза. Нейросенсорная тугоухость - позднее осложнение заболевания.

23.1.2.3. МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ II ТИПА (СИНДРОМ ХАНТЕРА)

Мукополисахаридоз II типа - Х-сцепленное рецессивное заболевание, возникающее в результате снижения активности лизосомного фермента идуро-натсульфатазы, участвующей в метаболизме дерма-тансульфата и гепарансульфата. Ген картирован на длинном плече X хромосомы - Xq27-28.

Эпидемиология

Средняя частота синдрома Хантера в мире составляет 1 на 75 000 живых новорожденных.

Классификация

Существуют две клинические формы, различающиеся по степени выраженности клинических проявлений, - тяжелая и легкая.

Клиническая картина

Дебют тяжелой формы заболевания приходится на 3-й год жизни. Основные клинические симптомы заболевания напоминают синдром Гурлер, но имеют медленное прогрессирование. В отличие от синдрома Гурлер у больных с синдромом Хантера часто возникают эпилептические приступы и не развивается помутнение роговицы.

При легкой форме заболевания синдрома Хантера у больного отмечают клинические симптомы, подобные синдрому Шейе; они имеют более доброкачественное течение. У большинства больных отмечают изменение лица по типу гаргоилизма, тоннельный синдром карпальной области, паховые и пупочные грыжи. У некоторых больных выявляют локальные изменения на коже в виде образований, напоминающих «морскую гальку цвета слоновой кости», располагающиеся обычно на спине, плечах, боковой поверхности бедер. Тугоподвижность суставов, ней-росенсорная тугоухость, комбинированные пороки сердца, обструкция дыхательных путей в виде ночных апноэ могут развиться на 2-3-м десятилетии жизни. Интеллект, как правило, не страдает.

Диагностика

Основными методами подтверждения диагноза служат выявление повышенной экскреции дерма-тансульфата и гепарансульфата с мочой и определение активности фермента идуронатсульфатазы (в фибробластах, лейкоцитах крови), а также методы ДНК-анализа. Возможно проведение пренатальной ДНК-диагностики.

Лечение

Проводят симптоматическую терапию. В настоящее время создан препарат для ферментозаместитель-ной терапии - идурсульфаза.

23.1.2.4. МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ III ТИПА (СИНДРОМ САНФИЛИППО)

Мукополисахаридоз III типа - аутосомно-рецес-сивное прогрессирующее и генетически гетерогенное заболевание.

Классификация

Различают четыре нозологические формы (муко-полисахаридоз IIIA, мукополисахаридоз IIIB, мукопо-лисахаридоз IIIC и мукополисахаридоз IIID), незначительно различающиеся по степени выраженности клинических проявлений.

Этиология и патогенез

К заболеванию приводят мутации четырех разных генов: лизосомной α-N-ацетилглюкозаминидазы (ген картирован на 17q21), ацетил-КоА α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы (ген картирован на 8p11-q13), лизосомной N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы (ген картирован на 12q14), сульфамидазы (ген картирован на хромосоме 5q32-q33.3). Все ферменты участвуют в метаболизме гепарансульфата.

Клиническая картина

Обычно заболевание манифестирует на 3-м году жизни. Первыми и основными симптомами заболевания становятся прогрессирующие нарушения психоречевого развития, поведения и расстройства сна. Изменения черт лица по типу гаргоилизма и скелетные нарушения слабо выражены по сравнению с другими типами мукополисахаридозов, характеризующимися Гурлер-подобным фенотипом. По мере течения заболевания задержка психического развития сменяется прогрессирующей умственной отсталостью и потерей ранее приобретенных навыков. Практически у всех больных отмечают эпилептические приступы, нейро-сенсорную тугоухость, тугоподвижность и контрактуры суставов кистей.

Диагностика

Инструментальные методы

При МРТ головного мозга обнаруживают кортикальную и субкортикальную атрофию, множественные кистозные изменения в перивентрикулярном белом веществе.

Лабораторная диагностика

Основными методами подтверждения диагноза служат выявление повышенной экскреции гепаран-сульфата с мочой и определение активности ферментов (в фибробластах, лейкоцитах крови), а также методы ДНК-анализа.

Возможно проведение пренатальной диагностики в семье биохимическими или молекулярно-генетическими методами.

Лечение

Эффективных методов лечения не разработано. Проводят симптоматическую терапию.

23.1.3. Ганглиозидозы

В группу ганглиозидозов включены заболевания, при которых происходит преимущественное накопление липидных включений в ядрах серого вещества.

Коды по МКБ-10: Е75.0. Ганглиозидоз GM2. Е75.1. Другие ганглиозидозы.

23.1.3.1. M1-ГАНГЛИОЗИДОЗ

M1-ганглиозидоз - аутосомно-рецессивное прогрессирующее заболевание, возникающее в результате снижения активности фермента β-галактозидазы. Течение заболевания неуклонно прогрессирующее.

Классификация

На основании клинических проявлений, биохимических и молекулярно-генетических данных выделяют три клинические формы заболевания. Различают острую инфантильную (I тип), позднюю инфантиль-ную/ювенильную (II тип) и взрослую/хроническую (III тип) формы.

Этиология и патогенез

Недостаточность фермента приводит к нарушению деградации в лизосомах ганлиозида G_{M1}, служащего важным компонентом мембран нейронов, и нарушению деградации кератансульфата - компонента глюкозаминогликанов экстраклеточного матрикса хрящевой ткани. Ген картирован в локусе 3р21-р14.2.

Клиническая картина

Инфантильная форма

В большинстве случаев после короткого, относительно нормального периода развития (обычно 3-6 мес) возникают первые симптомы заболевания. Манифестными симптомами в неонатальный период становятся нарушение вскармливания, генерализованный или локальный отек конечностей, гипертрихоз, диффузная мышечная гипотония. В дальнейшем происходит регресс психомоторного развития, диффузная мышечная гипотония трансформируется в децеребрационную ригидность, появляются также сухожильная гиперрефлексия, патологические рефлексы, высокие «стартл»-рефлексы, судороги, буль-барно-псевдобульбарный синдром, корковая глухота и слепота. Дизморфические черты лица (западение спинки носа, удлиненный фильтр, гирсутизм в области лба и шеи, гипертрофия десен, макроглоссия, глубоко

посаженные глаза) и скелетные дисплазии по типу множественного дизостоза, а также атрофия межкостных мышц формируются в первые месяцы жизни и имеют разную степень выраженности. У части пациентов обнаруживают монгольские пятна в области крестца. Во втором полугодии жизни, как правило, появляется гепатоспленомегалия, иногда асцит. В 50% случаев возникает макулодистрофия по типу «вишневой косточки». Течение заболевания прогрессирующее, смертельный исход наступает через 2-3 года после начала заболевания.

Поздняя инфантильная/ювенильная форма

Возраст начала заболевания - первый год жизни или 2-6 лет. Течение заболевания медленно прогрессирующее, чаще дебютирует задержкой психомоторного развития. На 2-м году жизни появляются миоклонические и генерализованные тонико-клонические судороги, нарастает мышечный тонус, вплоть до децеребрационной/декортикационной ригидности, возникает атрофия зрительных нервов. У некоторых пациентов отмечают помутнение роговицы и спонтанный ротаторный нистагм. Краниофациальных дизморфий, множественного дизостоза, гепатоспле-номегалии и симптома «вишневой косточки» на глазном дне не выявляют. Смертельный исход наступает в течение 3 лет после начала заболевания.

При позднем/ювенильном дебюте болезни основными симптомами бывают динамическая атаксия, дизартрия, хореоатетоз, мышечная гипотония, трансформирующаяся в спастический тетрапарез; утрата ранее приобретенных навыков, судороги, склонность к частым интеркуррентным инфекциям. Смертельный исход - на втором десятилетии или позднее.

Хроническая (взрослая) форма

Возраст начала заболевания - в первом десятилетии жизни. Болезнь дебютирует либо с мозжечковой симптоматики, либо с появления экстрапирамидных и пирамидных расстройств. Иногда возникают судороги. Нарушений зрения и гепатолиенального синдрома не отмечают, интеллект не страдает.

Диагностика

Инструментальные методы. При МРТ головного мозга - диффузная гипомиелинизация и повышение интенсивности сигнала в области базальных ганглиев.

Лабораторная диагностика. При биохимических исследованиях в лейкоцитах крови, культуре клеток кожных фибробластов, аутоптатах органов определяют снижение активности фермента β-галактозидазы - менее 10% нормы.

Лечение

Методов эффективной терапии до настоящего времени не разработано. Показано проведение симптоматической терапии. В качестве попыток лечения применяли

различные методы, такие как ферменто-заместительная терапия, трансплантация костного мозга, трансплантация генетически модифицированных клеток костного мозга.

Продолжаются клинические исследования на животных моделях по применению препаратов N-бутил-деокси-ножиримицин (N-butyl-deoxy-noji-rimycin), N-бутил-деокси-галакто-ножиримицин (N-butyl-deoxy-galacto-nojirimycin), снижающих синтез ганглиозидов.

На сегодняшний день наиболее перспективным решением данной проблемы считают использование химических «шаперонов» («спарегопе5»). Эта концепция основана на том, что низкомолекулярные вещества (аналоги субстратов, кофакторов или ингибиторов ферментов) могут повышать остаточную активность β-галактозидазы за счет ее стабилизации.

Очень важно, что «шапероны» могут проникать через ГЭБ.

Пренатальная диагностика возможна благодаря определению активности лизосомной β-галактози-дазы в культуре амниоцитов и биоптате хориона.

23.1.3.2. GM2-ГАНГЛИОЗИДОЗ

Этиология и патогенез

Клиническая картина заболевания весьма разнообразна (табл. 23.1). Течение заболевания неуклонно прогрессирующее, с различным возрастом дебюта.

Классификация

На основании клинических проявлений, биохимических и молекулярно-генетических данных заболевание подразделяют на три клинические формы: острую инфантильную (I тип), позднюю ювенильную (II тип) и взрослую/хроническую.

Клиническая картина Инфантильная форма

В большинстве случаев после короткого, относительно нормального развития, обычно на 3-5-м мес жизни, возникают первые симптомы заболевания: задержка моторного развития и роста, мышечная гипотония, снижение ответа на внешние раздражители. В дальнейшем продолжается утрата приобретенных к этому времени навыков. Иногда начальным симптомом становится ослабление зрения, при офтальмоскопии обнаруживают симптом «вишневой косточки». К 8-10 мес жизни учащаются «стартл»-рефлексы, происходит практически полная утрата интереса к окружающему миру. В большинстве случаев в конце первого года появляются судороги, резистентные к антиэпилептической терапии. Заболевание неуклонно прогрессирует, и на 2-м году жизни, как правило, развиваются децеребрационная ригидность и бульбарно-

псевдобульбарный синдром, учащаются судороги. Прогноз заболевания неблагоприятный.

Поздняя инфантильная/ювенильная форма

Заболевание обычно начинается на первом десятилетии жизни. Первыми симптомами, как правило, бывают незаметно появляющаяся неустойчивость, неловкость при быстрой ходьбе и беге. Наряду с нарушением ходьбы и неустойчивостью в позе Ромберга отмечают интенционный тремор, дискоординацию в руках и расстройства речевых функций. К другим типичным проявлениям GM2-ганглиозидоза относят экстрапирамидные расстройства в виде разнообразных гиперкинезов: миоклонических, хореиформных, атетоидных, дистонических и др. В конце первой декады жизни появляются различные виды эпилептических приступов. У половины больных встречают психические нарушения: неадекватное поведение, повышенную аффективную возбудимость, ажитацию, психотическую депрессию, психозы, галлюцинации, делирий. В отличие от инфантильной формы заболевания происходит более медленное нарастание интеллектуального дефицита. В поздних стадиях заболевания ослабевает зрение с изменениями глазного дна (частичная атрофия зрительных нервов, дегенерация желтого пятна по типу «вишневой косточки», пигментная дегенерация сетчатки). По мере прогресси-рования заболевания развиваются децеребрацион-ная или декортикационная ригидность, органическая деменция, учащаются судороги. Длительность течения болезни составляет в среднем 10-15 лет. Также описаны формы заболевания, протекающие с клинической картиной спиноцеребеллярной дегенерации, БАС и СМА детского возраста. Есть описания взрослой/хронической формы заболевания, в большинстве случаев протекающей с клинической картиной спи-ноцеребеллярной дегенерации. У половины больных встречают различные психические нарушения.

Диагностика

Инструментальные методы. В начальных стадиях заболевания инфантильной формы GM2- ганглиозидоза в базальных ганглиях и белом веществе больших полушарий мозга по данным КТ головного мозга, выявляют снижение плотности, а по данным МРТ - гиперинтенсивные очаги (в T2W). По мере развития заболевания происходит дальнейший распад белого вещества и визуализируется грубая корково-подкорковая атрофия. При поздней инфантильной/ ювенильной и взрослой формах GM2-ганглиозидоза при КТ/МРТ головного мозга выявляют атрофию коры головного мозга и мозжечка (особенно червя). В некоторых случаях при этих формах болезни нейро-радиологическая картина соответствует норме.

Источник KingMed

Таблица 23.1. Генетика, эпидемиология и основные механизмы патогенеза GM2-ганглиозидоза

Заболевание	Частота	Биохимический дефект	Ген/тип наследования	Основные механизмы патогенеза
GM2-ганглиозидоз, болезнь Тея-Сакса	1:3000 (евреи ашкенази)	Гексозаминидаза А, α-субъединица (гидролиз Gм2-ганглиозида)	*HEXA* (15q23-q24), аутосомно-рецессив-ный тип наследования	Продукты накопления: ганглиозид GM2, нейтральные гликосфинголипиды GA2, глобазид и олигосахариды, содержащие N-ацетилглюкозамин. Патогенетические механизмы до конца не изучены. Один из возможных вариантов патогенеза заключается в образовании токсичных соединений: лизоганглиозид GM2 обнаруживают в больших концентрациях в мозге у пациентов с болезнью Тея-Сакса и Зандгоффа. Это соединение токсически действует на клетки нервной системы; возможно, является ингибитором протеинкиназы С, обеспечивающей фосфорилирование белков и облегчающей контакты между нейронами. Также показано, что в патогенезе GM2-ганглиозидозов могут играть важную роль аутоиммунные реакции
GM2-ганглиозидоз, болезнь Зандгоффа	Не определена	Гексоаминидазы А, и В, β-субъединица (гидролиз GM2-ганглиозида)	*HEXB* (5q13), аутосом-но-рецессивный тип наследования	
GM2-ганглиозидоз, недостаточность GM2A	Не определена	Белок-активатор (стабильность гексозаминидазы А)	*GM2A* (5q31.3-q33.1), аутосомно-рецессив-ный тип наследования	

Лабораторная диагностика. Основным методом подтверждения диагноза служит определение активности ферментов HexA и HexB в культуре клеток фибробластов, лейкоцитах крови и молекулярно-генетические исследования.

Лечение

В настоящее время эффективных методов лечения не разработано, показано проведение симптоматической терапии. Ферментозаместительная терапия не эффективна. Трансплантацию костного мозга рассматривают как возможный способ лечения при поздней инфантильной/ювенильной и взрослой формах GM2-ганглиозидоза.

23.1.4. Болезнь Гоше

Код по МКБ-10: E75.2. Другие сфинголипидозы.

23.1.4.1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Различают три типа заболевания: I тип - хроническая форма без поражения нервной системы (неней-ронопатическая), II тип - острая нейронопатическая форма, III тип - подострая нейронопатическая форма.

23.1.4.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Болезнь Гоше обусловлена мутациями гена глю-коцереброзидазы. Ген находится на хромосоме 1q21. В результате дефекта глюкоцереброзидазы в клетках ретикулоэндотелиальной и нервной системы накапливаются глюцереброзиды и сфинголипиды. Количество и размер лизосом резко увеличиваются, что приводит к гибели клеток. Гистохимически выявляют «пенистые» клетки («клетки Гоше») в

ретикуло-эндотелиальной системе селезенки, костного мозга, лимфатических узлов, печени, плаценты, мозга. При болезни Гоше происходит дегенерация нейронов в базальных ганглиях, преимущественно в теменных и затылочных долях коры полушарий большого мозга.

23.1.4.3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

I тип

Хроническая, или ненейронопатическая, форма характеризуется более поздним сроком начала (от 5 до 80 лет) и медленным прогрессированием заболевания. Неврологические симптомы отсутствуют, доминируют гепатоспленомегалия, остеопеническая и остеолитическая дегенерация скелета.

II тип

Острая нейронопатическая форма отличается быстрым и злокачественным течением. В пер-

вые месяцы жизни выявляют задержку физического, интеллектуального развития и увеличение размеров печени и селезенки. Довольно быстро развивается гипотрофия, вплоть до кахексии. Неврологическая симптоматика разнообразна: прогрессирующие психомоторные расстройства, спастичность, гиперрефлексия, оромандибулярный тризм, косоглазие, окуломоторная апраксия, судороги, бульбарно-псев-добульбарный синдром. Летальный исход наступает обычно на первом году жизни.

III тип

Дебют подострой нейронопатической формы происходит с раннего детства до второго десятилетия жизни. Характеризуется медленным прогрессирова-нием. Манифестные симптомы - гепатоспленоме-галия и неврологические расстройства, сходные с таковыми при II типе. Нередки проявления геморрагического диатеза, носовые и кишечные кровотечения.

23.1.4.4. ДИАГНОСТИКА

Основной метод подтверждения диагноза - определение активности глюкоцереброзидазы в лейкоцитах, культуре кожных фибробластов, методы ДНК-анализа.

Проводят пренатальную ДНК-диагностику.

23.1.4.5. ЛЕЧЕНИЕ

Методы эффективной терапии для II типа не разработаны. Для I типа с успехом используют фермен-тозаместительную терапию (имиглюцераза).

23.1.5. Нейрональные цероидные липофусцинозы

Нейрональные цероидные липофусцинозы - группа наследственных нейродегенеративных заболеваний из группы лизосомных болезней накопления. Они характеризуются эпилептическими приступами, резистентными к проводимой антиэпилептической терапии, прогрессирующими нарушениями интеллектуального и двигательного развития.

Код по МКБ-10: E75.4. Липофусциноз нейронов.

23.1.5.1. КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от возраста начала заболевания, клинической картины и основного биохимического и/или молекулярно-генетического дефекта нейро-нальные цероидные липофусцинозы подразделяют на 10 типов. Наиболее распространены и хорошо изучены I, II и III типы заболевания.

23.1.5.2. ИНФАНТИЛЬНАЯ ФОРМА НЕЙРОНАЛЬНЫХ ЦЕРОИДНЫХ ЛИПОФУСЦИНОЗОВ

Синонимы: нейрональный цероидный липофусци-ноз I типа, болезнь Сантавуори-Халтиа, INCL.

Эпидемиология

Частота заболевания в Финляндии составляет 1:13 000 живых новорожденных.

Этиология и патогенез

Инфантильная форма нейрональных цероидных липофусцинозов - аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *CLN1*, кодирующем фермент лизосомную пальмитоилпротеин-тиоэстеразу. Этот фермент катализирует гидролиз тиоэфирных связей в S-ацетилированных полипептидах. Дефицит фермента приводит к внутрилизосом-ному накоплению S-ацетилированных полипептидов (цероид и липофусцин) в ткани мозга, коже, конъюнктиве, слизистой оболочке прямой кишки. Ген картирован в локусе 1p32.

Клиническая картина

При классической инфантильной форме нейро-нальных цероидных липофусцинозов первые симптомы заболевания обычно появляются в возрасте от 6 до 24 мес. Основными и ведущими симптомами бывают прогрессирующие нарушения психомоторного развития, различные типы эпилептических приступов. Практически у всех больных формируется вторичная микроцефалия. С момента появления первых клинических симптомов довольно быстро происходит регресс психомоторного развития, судороги становятся резистентными к антиэпилептической терапии, развиваются мозжечковые расстройства, нарушается сон и прогрессируют интеллектуальные нарушения, вплоть до деменции. У большинства пациентов в

возрасте 2 лет выявляют прогрессирующую атрофию зрительных нервов и пигментную дегенерацию сетчатки.

Диагностика

Инструментальные методы. Прогрессирующую диффузную кортикальную и субкортикальную атрофию головного мозга и мозжечка отмечают у подавляющего большинства пациентов при проведении МРТ головного мозга.

При ЭЭГ регистрируют уменьшение амплитуды основного коркового ритма, во время сна наблюдают отсутствие сформированных сонных веретен. Обнаруживают также ослабление реакции ЭЭГ на пробы с открыванием-закрыванием глаз с последующей депрессией α-ритма по сравнению с фоновой корковой активностью.

Лабораторная диагностика. Основным методом подтверждения диагноза служит определение активности фермента пальмитоилпротеинтиоэсте-разы в культуре клеток фибробластов, лейкоцитах крови и молекулярно-генетические исследования. Разработана пренатальная ДНК-диагностика.

Лечение

В настоящее время эффективных методов лечения не разработано, показано проведение симптоматической терапии. Продолжаются клинические испытания по поводу применения генной терапии, стволовых клеток и др.

23.1.5.3. КЛАССИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ ПОЗДНЕЙ ИНФАНТИЛЬНОЙ ФОРМЫ НЕЙРОНАЛЬНЫХ ЦЕРОИДНЫХ ЛИПОФУСЦИНОЗОВ

Синонимы: нейрональный цероидный липофусци-ноз II типа, болезнь Янского-Бильшовского, cLINCL.

Этиология и патогенез

Аутосомно-рецессивное прогрессирующее заболевание возникает в результате снижения активности трипептидилпептидазы 1, что приводит к внутри-лизосомному накоплению липопигментов, цероида и липофусцина в ткани мозга, коже, конъюнктиве, слизистой оболочке прямой кишки. Ген картирован в локусе 11p15.5.

Клиническая картина

Заболевание имеет клиническую картину, сходную с нейрональным цероидным липофусцинозом I типа, но отличается возрастом дебюта. Манифестация происходит на 2-4-м году жизни. Основными симптомами бывают атаксия, дизартрия, генерализованные тонико-клонические приступы, нарушения двигательного и интеллектуального развития. По мере развития заболевания присоединяются другие типы эпилептических приступов (диалептические, миоклонические, парциальные), продолжается утрата ранее приобретенных навыков, нарастают двигательные,

мозжечковые и нервно-психические расстройства. Постепенно уменьшается острота зрения, полная слепота возникает в возрасте 5-6 лет. В терминальной стадии заболевания развиваются децеребрационная/декортикаци-онная ригидность, бульбарный и псевдобульбарный синдромы. Течение заболевания быстро прогрессирующее, с летальным исходом в течение нескольких лет.

Диагностика

Инструментальные методы. При МРТ головного мозга у подавляющего большинства пациентов отмечают прогрессирующую диффузную кортикальную и субкортикальную атрофию головного мозга и мозжечка, уменьшение интенсивности сигнала в области таламуса и базальных ганглиев (рис. 23.4).

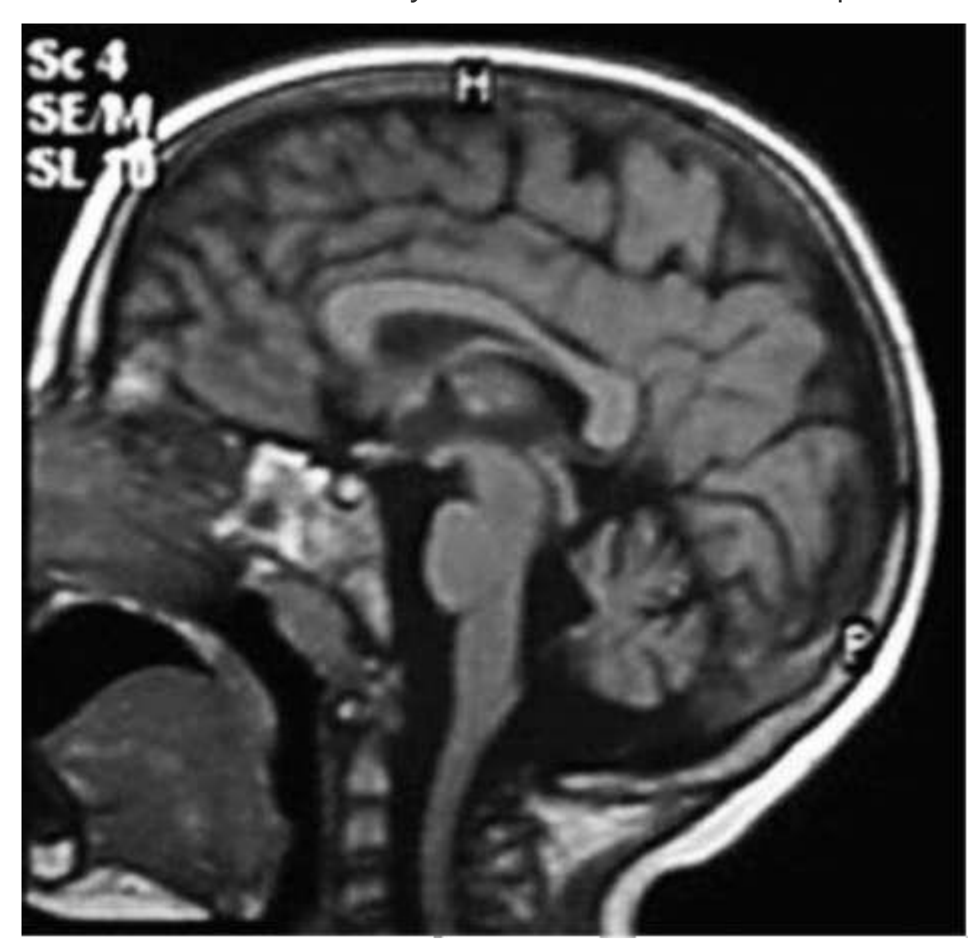


Рис. 23.4. Магнитно-резонансная томография головного мозга при нейрональном цероидном липофусцинозе II типа. Кортикальная атрофия больших полушарий мозга, атрофия мозжечка

В ранних стадиях заболевания при ЭЭГ выявляют специфический паттерн в виде появления высокоамплитудных спайков в затылочных областях головного мозга на низкочастотную фотостимуляцию (2-4 Гц).

Лабораторная диагностика. Основным методом подтверждения диагноза служат определение активности фермента трипептидилпептидазы 1 в культуре клеток фибробластов, лейкоцитах крови и молекуляр-но-генетические исследования.

Проводят пренатальную ДНК-диагностику, если генотип пробанда известен.

Лечение

Эффективных методов лечения не разработано, показано проведение симптоматической терапии. В настоящее время экспериментальной моделью служит терапия, направленная на блокирование N-метил-D-аспартатиндуцированного апоптоза клетки или уменьшающая накопление патологического материала благодаря интратекальному введению в мозг вирусного (рекомбинантного аденоассоциированного) вектора.

23.1.5.4. КЛАССИЧЕСКАЯ ЮВЕНИЛЬНАЯ ФОРМА

Синонимы: нейрональный цероидный липофусци-ноз III типа, болезнь Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена, JNCL.

Этиология и патогенез

При нейрональном цероидном липофусцино-зе III типа происходит прогрессирующая атрофия коры больших полушарий головного мозга в сочетании с выраженным астроцитозом. При электронной микроскопии выявляют растянутые нейроны за счет отложения гранулярного липопигмента вокруг ядра клетки, постепенно приобретающей округлую форму и напоминающей патологические клетки при болезни Тея-Сакса или Нимана-Пика. Большая часть случаев нейронального цероидного липофусциноза III типа обусловлена мутациями в гене *CLN3,*кодирующем трансмембранный белок.

Клиническая картина

Манифестация происходит в возрасте 4-10 лет, иногда несколько позднее. Заболевание характеризуется медленно прогрессирующим течением. В отличие от других форм нейрональный цероидный липофусциноз III типа начинается с уменьшения остроты зрения, что приводит к полной слепоте в течение 2-4 лет. При офтальмологическом исследовании обнаруживают различные изменения: макулодистрофию, пигментную дегенерацию сетчатки, частичную атрофию зрительных нервов. У большинства больных появляются судороги - миоклонические, сложные парциальные, генерализованные тонико-клонические. Наиболее частыми и типичными эпилептическими приступами бывают миоклонические. У некоторых пациентов с этим заболеванием преобладающими становятся психические нарушения: нарушения поведения, мышления, рассеянное внимание, депрессивные расстройства. В поздних стадиях болезни присоединяются двигательные, мозжечковые, экстрапирамидные и нарастают КН. Течение заболевания прогрессирующее, продолжительность жизни до 20-30-летнего возраста.

Диагностика

Инструментальные методы. При МРТ головного мозга обнаруживают изменения, сходные с I и II типами. При ЭЭГ регистрируют дезорганизацию корковой ритмики, высокоамплитудную спайковую активность и комплексы медленных волн.

Лабораторная диагностика. Основным методом подтверждения диагноза служат молекулярно-генети-ческие исследования.

Лечение

В настоящее время эффективных методов лечения не разработано, показано проведение симптоматической терапии.

23.1.6. Пероксисомные болезни

Пероксисомные болезни - обширная группа наследственных прогрессирующих заболеваний, возникающих в результате нарушения функций перок-сисом. Пероксисомы - небольшие овальные или круглые органеллы, окруженные одной мембраной. Большинство ферментов пероксисом - оксидазы, одна из главных функций пероксисом - защита клетки от агрессивных форм кислорода. Пероксисомы присутствуют во всех органах и играют основную роль в окислении жирных, дикарбоновых кислот, синтезе фосфолипидов, метаболизме фитановой и пристановой кислот.

23.1.6.1. Х-СЦЕПЛЕННАЯ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЯ

Код по МКБ-10: E71.3. Нарушение обмена жирных кислот.

Эпидемиология

Частота заболевания составляет 1 на 20 000 живых новорожденных мужского пола.

Классификация

На основании клинических проявлений, возраста дебюта, скорости нарастания неврологических симптомов заболевание подразделили на семь фенотипов: детская церебральная форма, адреномиелонев-ропатия, взрослая церебральная форма, ювенильная церебральная форма, изолированная надпочечнико-вая недостаточность, асимптомная форма и заболевание, проявляющееся у гетерозиготных носительниц.

Этиология и патогенез

Х-сцепленное рецессивное заболевание, возникающее в результате нарушения работы мембрано-свя-занного транспортного белка пероксисом ALDP. При заболевании происходит накопление жирных кислот с очень длинной цепью в различных тканях организма: надпочечниках, нервной системе, яичках. Один из основных механизмов повреждения нервной системы - встраивание жирных кислот с

очень длинной цепью в мембрану миелина, что приводит к изменениям его физико-химических свойств и преждевременному разрушению. Ген Х-сцепленной адренолейкоди-строфии находится в хромосоме Xq28.

Клинические проявления

Детская церебральная форма

Начало детской церебральной формы заболевания приходится на 7,2±1,7 года. В большинстве случаев (86%) неврологические и психические расстройства часто предшествуют клиническим и лабораторным признакам надпочечниковой недостаточности. Классическая детская форма характеризуется поведенческими, интеллектуальными и двигательными нарушениями. Иногда заболевание манифестирует с нарушения зрения, слуха и появления клинической картины надпочечниковой недостаточности. Редко первыми симптомами бывают фокальные и муль-тифокальные судороги. По мере прогрессирования заболевания развиваются спастический тетрапарез, слепота, глухота, судороги, не отвечающие на антиэпилептическую терапию. Смертельный исход наступает через 1-15 лет после начала заболевания.

Ювенильная церебральная форма

Ювенильная церебральная форма манифестирует в возрасте 10-21 год и по клиническим проявлениям: прогрессирующая деменция, спастический тетрапа-рез, уменьшение остроты зрения и слуха, судороги - сходна с детской церебральной формой.

Адреномиелоневропатия - наиболее частая форма Х-сцепленной адренолейкодистрофии у взрослых. Преобладают неврологические нарушения в виде прогрессирующей миелопатии с исходом в спастический тетрапарез и нарушением всех видов чувствительности и функций тазовых органов.

Диагностика

Инструментальные методы

При МРТ головного мозга в начальных стадиях заболевания выявляют гиперинтенсивный сигнал (в T2W) в области мозолистого тела, кортикоспинальных и кор-тикопонтинных трактов, который по мере прогрессиро-вания быстро распространяется в затылочные и задние теменные отделы (рис. 23.5). Адреномиелоневропатия протекает медленно и сопровождается демиелинизаци-ей спинного мозга и периферических нервов.

Источник KingMed

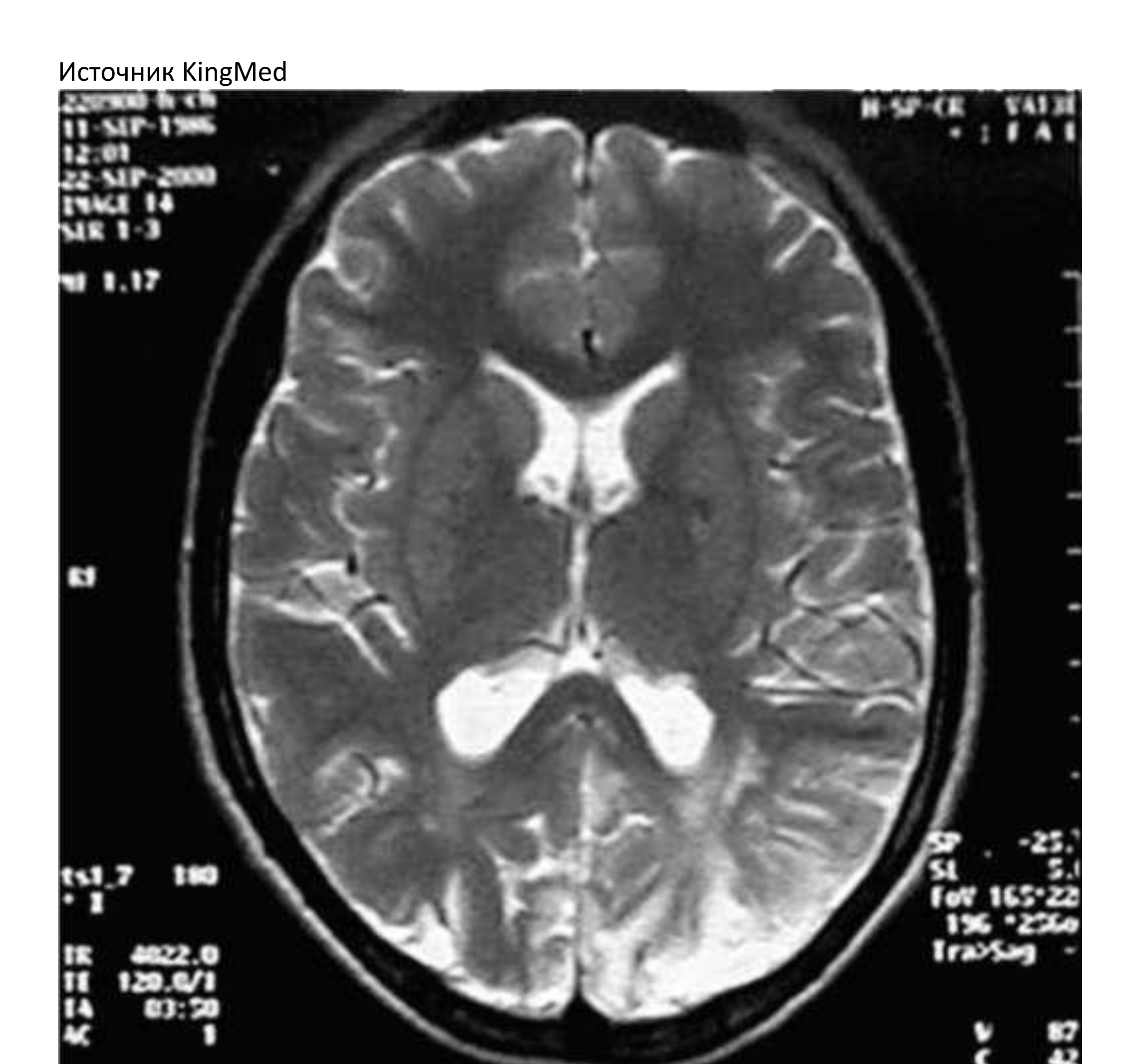


Рис. 23.5. Магнитно-резонансная томография головного мозга при Х-сцепленной адренолейкодистрофии. Симметричные и конгруэнтные очаги демиелинизации в теменно-затылочных областях головного мозга

Лабораторная диагностика

Методами биохимического подтверждения диагноза при Х-сцепленной адренолейкодистрофии служит выявление в плазме крови, эритроцитах, лейкоцитах, культуре клеток кожных фибробластов повышенного содержания жирных кислот с очень длинной цепью, особенно тетраказаноиковой (С24:0) и гексазаноиковой (С26:0), и их соотношений С24:0/С22:0 и С26:0/С22:0.

Пренатальную диагностику Х-сцепленной адре-нолейкодистрофии проводят с использованием как биохимических (определение содержания жирных кислот с очень длинной цепью), так и молекулярно-генетических методов.

Лечение

Вопрос о превентивной терапии Х-сцепленной адренолейкодистрофии стоит особенно остро, так как диагноз многим больным может быть поставлен за много лет до начала заболевания. В настоящее время

для лечения заболевания используют смесь эруко-вой (C22-1) и олеиновой кислот в соотношении 1:4. Эта смесь известна под названием «масло Лоренцо». Смесь апробирована во многих центрах, но ее эффективность оценить весьма сложно. В настоящее время трансплантация костного мозга - основной метод лечения X-сцепленной адренолейкодистрофии.

23.1.6.2. БОЛЕЗНЬ РЕФСУМА

Болезнь Рефсума - аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее в результате недостаточности фермента фитаноил-КоА-гидроксилазы, участвующей в окислении фитановой кислоты в пероксисомах.

Синоним: болезнь накопления фитановой кислоты.

Код по МКБ-10: G60.1. Болезнь Рефсума.

Этиология и патогенез

Происходит нарушение окисления и расщепления фитановой кислоты, что приводит к ее накоплению в различных биологических жидкостях и тканях. Ген картирован в хромосоме 10pter-p11.2. Накопление фитановой кислоты вызывает дегенеративные изменения, преимущественно в мозжечке и оливах, а также демиелинизацию периферических нервов.

Клиническая картина

Основная тетрада клинических симптомов включает пигментную дегенерацию сетчатки, периферическую ПНП, церебральную атаксию и повышение концентрации белка в ликворе. Заболевание дебютирует в подростковом возрасте и позднее (до III-IV декад жизни). Пигментная дегенерация сетчатки, как правило, бывает первым симптомом заболевания. В большинстве случаев дополнительными клиническими симптомами становятся поражение сердца, нейро-сенсорная тугоухость, изменения кожи, деформация скелета, аносмия, катаракта.

Диагностика

Основной метод подтверждения диагноза - выявление повышенной концентрации фитановой кислоты и уменьшение содержания пристановой кислоты в плазме крови при нормальной концентрации очень длинноцепочечных жирных кислот.

Лечение

Фитановая кислота не синтезируется в организме человека, а поступает исключительно с пищей. Диета с ограничением продуктов, богатых фитановой кислотой (тунец, треска, морской окунь, баранина и говядина, белый хлеб, белый рис, яичные желтки, сливочное масло), предупреждает появление неврологической симптоматики и

стабилизирует состояние при текущем заболевании: приостанавливается прогрессирование периферической ПНП и исчезает ихтиоз.

23.1.7. Заболевания, сопровождающиеся нарушением биогенеза пероксисом. Синдром Целлвегера

Эта чрезвычайно гетерогенная группа болезней манифестирует преимущественно в неонатальный период. Наиболее хорошо изученное заболевание из этой группы - синдром Целлвегера.

23.1.7.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота синдрома Целлвегера составляет 1 на 100 000 населения.

23.1.7.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Редкое аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее в результате нарушения биогенеза перок-сисом и связанное с мутациями в генах пероксинов. Пероксины участвуют в формировании белковой составляющей мембраны пероксисом, а также в транспорте матриксных белков внутрь органеллы. У человека описаны мутации в генах 13 пероксинов. Нарушение работы пероксисом сопровождается накоплением токсичных метаболитов во всех тканях: нервной системе, печени, почках.

23.1.7.3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Дебют заболевания - с рождения. Для синдрома Целлвегера характерны краниофациальные дизморфии: высокий лоб, гипертелоризм, эпикант, гипоплазия орбит и надбровных дуг, готическое нёбо, запавшая широкая переносица, микрогнатия, плоский затылок, расхождение швов черепа, увеличение переднего и заднего родничков, деформации ушной раковины, избыточные кожные складки на шее. Выявляют вялое сосание, гипотрофию, задержку роста, гепатомегалию с дисфункцией печени, крипторхизм, гипоспадию/эписпадию. Отмечают симптомокомплекс «вялого ребенка», отсутствие реакции на окружающее, ухудшение слуха, судороги, патологический рефлекс Моро. Изменения со стороны органов зрения включают помутнение роговицы, пятна Брашфилда, глаукому, катаракту, пигментную дегенерацию сетчатки, атрофию зрительного нерва. Смертельный исход наступает на первом году жизни от легочно-сердечной и печеночной недостаточности.

23.1.7.4. ДИАГНОСТИКА

Инструментальные методы

При МРТ головного мозга выявляют задержку мие-линизации и/или МР-признаки лейкодистрофии в сочетании с диффузными нарушениями серого вещества, полимикрогирией, расширением желудочков, кистами, гипоплазией мозолистого тела, нарушениями миграции нейронов (рис. 23.6).

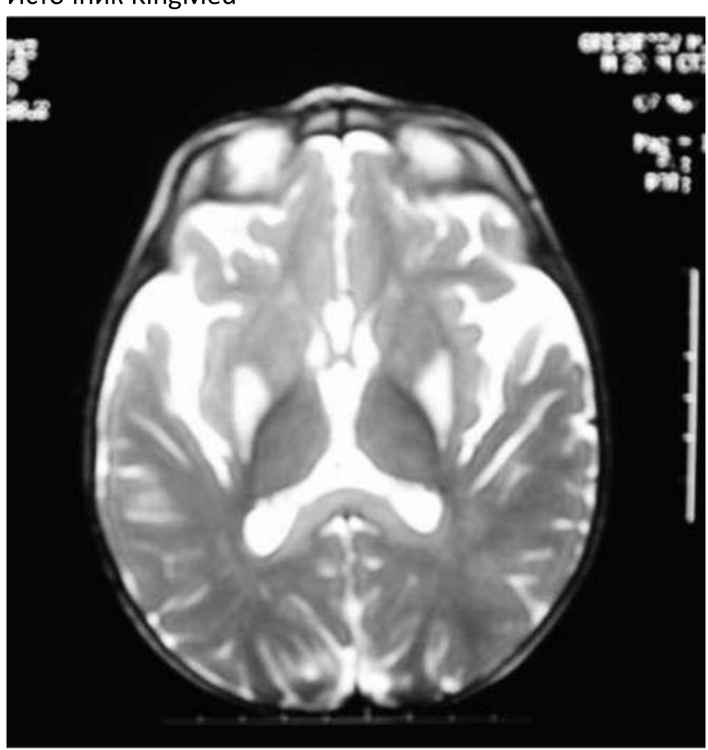


Рис. 23.6. Магнитно-резонансная томография головного мозга при синдроме Целлвегера

Лабораторная диагностика

Основной метод подтверждения диагноза - определение содержания жирных кислот с очень длиной цепью в крови, методы ДНК-анализа.

При установленном молекулярно-генетическом дефекте возможно проведение пренатальной диагностики.

23.1.7.5. ЛЕЧЕНИЕ

Эффективных методов лечения пока не разработано. Проводят симптоматическое лечение и диетотерапию.

23.1.8. Нарушение обмена органических кислот/аминокислот

Органические ацидурии/аминоацидопатии - один из обширных классов наследственных обменных болезней. Большинство болезней этой группы манифестирует на первом году жизни, они характеризуются острым течением и ранним летальным исходом. К таким заболеваниям относят глутаровую ацидурию тип I, болезнь с запахом «кленового сиропа мочи», множественную карбоксилазную недостаточность, нарушения обмена цикла мочевины и др.

23.1.8.1. ГЛУТАРОВАЯ АЦИДУРИЯ, ТИП I

Глутаровая ацидурия, тип I - аутосомно-рецессив-ное заболевание, обусловленное мутациями в гене, кодирующем фермент глутарил-КоА-дегидрогеназу.

Эпидемиология

Частота заболевания составляет в среднем 1:50 000 живых новорожденных в странах Западной Европы.

Этиология и патогенез

Дефицит глутарил-КоА-дегидрогеназы приводит к накоплению в биологических жидкостях и тканях глутаровой и 3-гидроксиглутаровой кислот, оказывающих нейротоксическое действие. Ген глутарил-КоА-дегидрогеназы картирован на хромосоме 19p13.2.
Глутарил-КоА-дегидрогеназа участвует в метаболизме лизина, гидролизина, триптофана, катализирует две последовательные реакции превращения глута-рил-КоА в кротонил-КоА. В результате блокирования данной ферментной реакции происходит накопление глутаровой и 3-гидроксиглутаровой кислот в биологических жидкостях и тканях. Механизмы патогенеза заболевания не до конца изучены. Преимущественное поражение стриарной системы связывают с избирательной токсичностью глутаровой кислоты и/или ее производных.

Клиническая картина

Глутаровая ацидурия, тип I, обычно дебютирует в раннем детском возрасте - от 6 до 18 мес. В 75% случаев развивается энцефалитоподобный вариант заболевания. У таких больных внезапно возникают неукротимая рвота, частые срыгивания, судороги, развивается диффузная мышечная гипотония, быстро трансформирующаяся в мышечную ригидность/спа-стичность, появляются различные виды гиперкинезов и часто развивается угнетение сознания до сопора и

комы. Заболевание протекает волнообразно. После перенесенных метаболических кризов происходит медленное, но неполное восстановление нарушенных функций. В 25% случаев заболевание имеет менее острое, доброкачественное течение. На первом году жизни у детей отмечают задержку психомоторного развития, а в дальнейшем происходит постепенная утрата ранее приобретенных навыков, присоединяются различные виды гиперкинезов. Многие больные длительное время состоят на учете у неврологов со спастико-гиперкинетической формой детского церебрального паралича. Практически у всех больных интеллект не страдает. У 75-80% больных макроцефалия может быть первым и единственным симптомом болезни, появившейся с рождения или развивающейся в первые месяцы жизни. Крайне редко встречают взрослые формы заболевания.

Диагностика

Инструментальные методы

Наиболее частые нейрорадиологические признаки - лобно-теменная гипоплазия/атрофия, вен-трикуломегалия, субдуральные гематомы, задержка миелинизации/демиелинизация и некроз базальных ганглиев (рис. 23.7).

Лабораторная диагностика

Основные методы подтверждающей диагностики глутаровой ацидурии, тип I, - биохимические. В биологических жидкостях определяют концентрацию органических кислот и/или ацилкарнитинов (глута-рилкарнитина). При данном заболевании повышаются концентрации глутаровой, 3-ОН-глутаровой кислот и глутарилкарнитина в десятки раз по сравнению с нормой.

Лечение

Немедикаментозное лечение

Всем больным с установленным диагнозом назначают низкобелковую диету (1,5-2,0 г/кг в сутки) с низким содержанием триптофана (17-20 мг/кг в сутки) и лизина (80-100 мг/кг в сутки). В настоящее время разработаны специальные смеси аминокислот для лечения этого заболевания.

Рис. 23.7. Магнитно-резонансная томография головного мозга при глутаровой ацидурии, тип I. Кортикальная атрофия, преимущественно в лобно-височных областях головного мозга

Медикаментозное лечение

Основной метод метаболической коррекции - прием левокарнитина в дозе 50-100 мг/кг в сутки пожизненно. Левокарнитин связывает глутаровую кислоту и обеспечивает ее выведение из организма в виде глутарилкарнитина. Наряду со специфической терапией проводят симптоматическое лечение: назначают препараты для коррекции мышечного тонуса, гиперкинетических расстройств, судорог и рибофлавин.

23.1.9. Лейкодистрофия Канавана-ван-Богарта-Бертрана

Лейкодистрофия Канавана-ван-Богарта-Берт-рана - патология, наследуемая по аутосомно-рецес-сивному типу.

Синоним: Болезнь Канавана.

Код по МКБ-10: G37. Другие уточненные демие-линизирующие болезни ЦНС.

23.1.9.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота заболевания в общей популяции не установлена ввиду его редкости. Встречают во всех этнических группах, но с наибольшей частотой - среди евреев ашкенази. Распространенность лейкодистро-фии Канавана-ван-Богарта-Бертрана в популяции евреев ашкенази составляет 1 на 5000 новорожденных.

23.1.9.2. КЛАССИФИКАЦИЯ

Описаны три клинические формы лейкодистрофии Канавана в зависимости от возраста дебюта: врожденная, инфантильная и ювенильная.

23.1.9.3. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Лейкодистрофия Канавана обусловлена недостаточностью фермента аспартоацилазы, что приводит к накоплению N-ацетиласпартата в мозге, лик-воре, плазме и моче. Аспартоацилаза катализирует расщепление N-ацетил-L--аспартата на L-аспартат и ацетат. Предполагают токсическое действие N-ацетиласпартата или его метаболитов на ткань мозга, что способствует, по всей вероятности, возникновению хронического отека.

23.1.9.4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инфантильная форма заболевания наиболее хорошо изучена клинически. На первом месяце у детей часто отмечают нарушение фиксации взора, повышенную возбудимость, вялое сосание, слабый зрительный контакт «глаза в глаза», судороги, диффузную мышечную гипотонию. Основные клинические признаки заболевания становятся очевидными к 3 мес, важнейшие из них - выраженная мышечная гипотония, неспособность удерживать голову в вертикальном положении, в дальнейшем трансформация диффузной мышечной гипотонии в спастичность. Макроцефалия - характерный симптом заболевания. Часто отмечают высокие «стартл»-рефлексы. С

развитием заболевания нарастает нарушение психомоторного развития; кроме того, у 50% больных присоединяются генерализованные тонико-клонические судороги. Атрофия зрительных нервов обычно развивается на 2-м году жизни. Большинство пациентов умирают в первой декаде жизни.

23.1.9.5. ДИАГНОСТИКА

Инструментальные методы

У пациентов с лейкодистрофией Канавана при КТ и МРТ головного мозга обнаруживают диффузную дегенерацию белого вещества с вовлечением в патологический процесс полушарий мозга, в меньшей степени страдают мозжечок и ствол мозга (рис. 23.8).

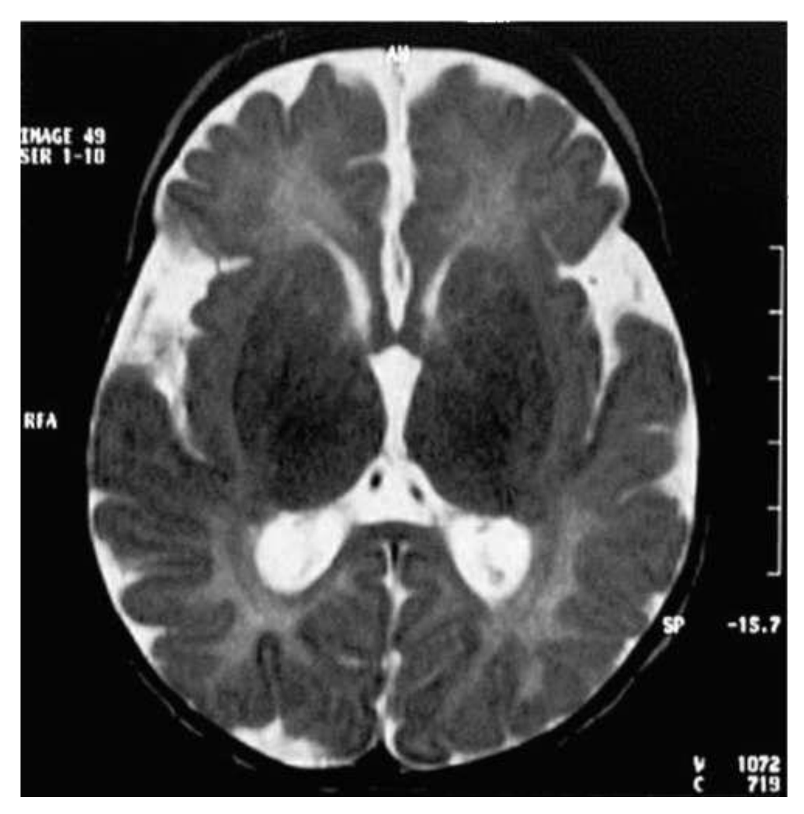


Рис. 23.8. Магнитно-резонансная томография головного мозга при лейкодистрофии Канавана. Спонгиозная дегенерация белого вещества

Лабораторная диагностика

Определение концентрации N-ацетиласпартата в моче и определение активности аспартоацилазы в культуре кожных фибробластов - надежные биохимические тесты, применяемые для установления диагноза лейкодистрофии Канавана. В семьях возможна пренатальная диагностика методами ДНК-анализа.

23.1.9.6. ЛЕЧЕНИЕ

Эффективных методов лечения не разработано.

23.2. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Наследственные дегенеративные заболевания - гетерогенная группа прогрессирующих заболеваний, возникающих в любом возрасте и характеризующихся развитием неврологических нарушений, иногда в сочетании с поражением других органов и систем. С топографической точки зрения наследственные дегенеративные заболевания можно разделить на следующие группы/категории:

• с преимущественным поражением серого вещества головного мозга (базальных ганглиев);

• преимущественным поражением коры головного мозга;

• преимущественным поражением ствола головного мозга;

• преимущественным поражением мозжечка;

• преимущественным поражением спинного мозга.

23.2.1. Наследственные дегенеративные заболевания с преимущественным поражением базальных ганглиев

23.2.1.1. БОЛЕЗНЬ ГЕНТИНГТОНА (СМ. ГЛАВУ 2)

23.2.1.2. ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ (СМ. ГЛАВУ 2)

23.2.1.3. БОЛЕЗНЬ (СИНДРОМ) ГАЛЛЕРВОРДЕНА-ШПАТЦА

Заболевание входит в группу нейродегенеративных заболеваний, связанных с нарушением обмена железа в мозге, или NBIA (от англ. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation), при которых отмечают экстрапирамидные расстройства в результате накопления железа в подкорковых структурах мозга.

Термин «нейродегенеративные заболевания, связанные с нарушением обмена железа в мозге», или NBIA, давно известен в медицинской практике. В данную группу заболеваний входят синдром Галлервордена-Шпатца, нейроферритинопатия, ацерулоплазминемия и др. Большинство форм заболеваний из группы NBIA - пантотенат-киназоассоцииро-ванные нейродегенерации, возникающие в результате мутации в гене *PANK2*.

Пантотенат-киназоассоциированная нейродегене-рация - редкое аутосомно-рецессивное нейродегене-ративное заболевание, возникающее вследствие накопления железа в базальных ганглиях головного мозга.

Код по МКБ-10: G23.0. Болезнь Галлервордена-Шпатца.

Источник KingMed

Классификация

В зависимости от возраста манифестации и характера течения выделяют две формы: классическую и атипичную.

Этиология и патогенез

У человека ген пантотенат-киназы *(PANK2)* картирован на коротком плече хромосомы 20p13 и экспрес-сируется преимущественно в сетчатке и базальных ганлиях. При мутациях в гене *PANK2*происходит нарушение биосинтеза коэнзима А. Механизм накопления железа в области базальных ганглиев остается не до конца выясненным.

Клиническая картина Классическая форма

Для классической формы характерно раннее начало и быстрое прогрессирование неврологических нарушений. Болезнь начинается в 3-6 лет. Первым симптомом бывают нарушения ходьбы, возникающие в результате нарастающей мышечной дистонии и ригидности ног. Часто возникают хореические или атетоидные движения конечностей. Нередким признаком заболевания бывает оромандибулярная дис-тония, что приводит к нарушениям речи, глотания и постоянной микротравматизации языка. Другие частые симптомы - мышечная спастичность, гиперрефлексия, псевдобульбарный синдром и патологические рефлексы. В $^{2}/_{3}$ случаев отмечают пигментную дегенерацию сетчатки. В начальных стадиях она может проявляться в виде «ночной слепоты», в дальнейшем присоединяется выпадение полей зрения, в некоторых случаях развивается амавроз. У 29% больных отмечают КН различной степени выраженности. Иногда возникают судороги. Для данной формы заболевания характерно волнообразное течение: периоды быстрого прогрессирования болезни сменяются длительными периодами стабилизации состояния.

Диагностика. При МРТ головного мозга в Т2-взвешенном изображении обнаруживают симметричное снижение интенсивности сигнала в проекции бледного шара в сочетании с небольшими областями повышения сигнала внутри них («глаза тигра»).

Атипичная форма

Для атипичной формы характерны более позднее начало и медленное прогрессирование. Дебют заболевания приходится на первые три декады жизни. Начальными симптомами бывают нарушения речи в виде эхолалии, тахилалии или дизартрия. В более поздних стадиях заболевания присоединяются психические расстройства. У всех больных отмечают снижение интеллекта. Двигательные нарушения обычно возникают в поздних стадиях болезни. В некоторых случаях заболевание напоминает БП. Иногда у пациентов обнаруживают пигментную дегенерацию сетчатки. Частичную атрофию зрительных нервов не встречают.

Диагностика. У всех больных при МРТ головного мозга обнаруживают характерный МР-признак - «глаза тигра».

23.2.1.4. ЮВЕНИЛЬНАЯ ФОРМА

БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Код по МКБ-10: G20. Болезнь Паркинсона.

Этиология и патогенез

Заболевание наследуется по аутосомно-доминант-ному и аутосомно-рецессивному типу. Ген аутосом-но-доминантной формы картирован на хромосоме 4q21-23. Он кодирует α-синуклеин - компонент телец Леви, которые расположены в дофаминер-гических нейронах черного вещества при взрослой форме БП. Второй локус аутосомно-доминантной формы с ранним дебютом картирован на хромосоме 2p13. Ген аутосомно-рецессивной формы ювениль-ной БП картирован на хромосоме 6q15.2-27. Он кодирует белок паркин, который в избытке встречают во всех отделах мозга, включая черное вещество. Предположительно патологическое отложение пар-кина связано с убиквитинзависимой протеолитической реакцией.

Клиническая картина

Симптомы ювенильной формы БП появляются до 20-летнего возраста. Первыми симптомами аутосом-но-рецессивной формы, появляющимися после 15 лет, бывают нарушение походки, тремор, гиперрефлексия и дистоническая установка стоп. Паркинсонические симптомы уменьшаются во сне. Как правило, когнитивных расстройств не выявляют.

Диагностика

Обычно при МРТ головного мозга не выявляют патологических изменений.

Лечение

Медикаментозное лечение

Основной принцип медикаментозного лечения БП заключается в восстановлении нарушенного баланса между дофаминовой и другими нейрохимическими системами мозга - ацетилхолиновой, глутаматной и пр. Пациентам назначают препараты леводопы: это предшественник дофамина, восстанавливающий его концентрацию в мозге.

Хирургическое лечение

В некоторых случаях при неэффективности лекарственного воздействия и серьезных инвалидизирую-щих осложнениях возможны хирургические методы лечения паркинсонизма.

23.2.2. Наследственные дегенеративные заболевания с преимущественным поражением коры головного мозга

23.2.2.1. БОЛЕЗНЬ ЛАФОРЫ

Заболевание относят к группе прогрессирующих миоклонус-эпилепсий, оно характеризуется генерализованными тонико-клоническими и/или мио-клоническими эпилептическими приступами, резистентными к антиэпилептической терапии, грубыми интеллектуальными и психическими нарушениями. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Код по МКБ-10: G40.8. Другие уточненные формы эпилепсии.

Этиология и патогенез

Гены болезни Лафоры картированы в локусах 6q24, 6p22.3. Заболевание обусловлено мутациями генов *EPM2A* или *NHLRC1,* кодирующих белок лафорин или малин соответственно, что приводит к накоплению патологического субстрата, сходного с гликогеном, так называемых полигликазановых телец, или телец Лафоры. Множество концентрических телец Лафоры обнаруживают в ганглионарных клетках, особенно в зубчатом ядре, черном веществе, ретикулярной формации и гиппокампе. Включения также встречают в потовых железах, скелетных мышцах, сердце и печени.

Клиническая картина

Болезнь Лафоры обычно манифестирует во втором десятилетии жизни. Дебютные симптомы - эпилептические приступы (миоклонические, генерализованные тонико-клонические или фокальные затылочные). Затылочные приступы характеризуются зрительными галлюцинациями и/или внезапно возникающими скотомами. Миоклонические приступы бывают спровоцированы внешними или проприоцептивными стимулами. По мере прогрес-сирования заболевания генерализованные тонико-клонические приступы становятся реже, усиливаются миоклонус и интеллектуальные нарушения, присоединяются и нарастают атактические расстройства, нарушается зрение вплоть до амавроза. Терминальная стадия с типичными деменцией, спастическим тетрапарезом и почти постоянными мио-клониями наступает через 10 лет после появления первых симптомов.

Диагностика

На ЭЭГ обычно выявляют генерализованную и очаговую мультифокальную эпилептиформную активность. При электронной микроскопии в био-птатах мышц, потовых железах, печени выявляют так называемые тельца Лафоры.

Лечение

Эффективных методов лечения не разработано. Показана симптоматическая терапия (антиэпилептическая терапия, кетогенная диета), направленная на купирование эпилептических приступов.

23.2.2.2. БОЛЕЗНЬ УНФЕРРИХТА-ЛУНДБОРГА

Болезнь Унферрихта-Лундборга - аутосом-но-рецессивное заболевание, манифестирующее в подростковом возрасте, характеризующееся мио-клоническими и генерализованными судорожными приступами и постепенным снижением когнитивных функций.

Код по МКБ-10: G40.8. Другие уточненные формы эпилепсии.

Эпидемиология

Болезнь встречают во всех этнических группах, но с наибольшей частотой - в Балтийском регионе и Западном Средиземноморье. Частота заболевания в Финляндии составляет 1 на 20 000 населения.

Этиология и патогенез

Болезнь Унферрихта-Лундборга обусловлена мутациями гена *EFM1*, кодирующего один из ингибиторов лизосомальных протеаз - цистатин В.

Ген локализуется на длинном плече хромосомы 21 в локусе 21q22. Механизмы патогенеза и связь морфологических изменений в головном мозге остаются неизученными.

Клиническая картина

Манифестация заболевания с генерализованных тонико-клонических приступов происходит в возрасте 6-13 лет. Миоклонические приступы обычно присоединяются через 1-5 лет после начала заболевания. Миоклонус и эпилептические приступы резистентны к антиэпилептической терапии. По мере течения заболевания появляются интеллектуальные и мозжечковые расстройства. Течение заболевания прогрессирующее.

Диагностика

На ЭЭГ выявляют медленноволновую активность и волны частотой 3-5 Гц, или полиспайки. При КТ/МРТ головного мозга визуализируют атрофию головного мозга.

Возможно проведение пренатальной ДНК-диагностики.

Лечение

Эффективных методов терапии не разработано. Проводят антиэпилептическую терапию базовыми антиэпилептическими препаратами, витаминотерапию (витамин Е, рибофлавин), назначают препараты селена и цинка. В стадии разработки находится новый противосудорожный препарат бриварацетам* *(Brivaracetam)*. Больным также назначают ацетилцистеин в дозе 4-6 г в день и более, способствующий улучшению работы различных антиоксидантных ферментов и защищающий нейроны от повреждения.

23.2.3. Наследственные дегенеративные заболевания с преимущественным поражением ствола головного мозга, мозжечка и спинного мозга

23.2.3.1. АТАКСИЯ ФРИДРЕЙХА (СМ. ПОДРАЗДЕЛ 21.3.1)

23.2.3.2. АТАКСИЯ-ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИЯ

Атаксия-телеангиэктазия - аутосомно-рецессив-ное заболевание, обусловленное мутацией гена*ATM* (от англ. Ataxia-Teleangiectasia Mutated), характеризующееся мультисистемными и полиморфными клиническими проявлениями с вовлечением в патологический процесс ЦНС, кожи, сосудистой, иммунной, эндокринной и костной системы. Синонимы: синдром Луи-Бар.

Код по МКБ-10: G11.3. Мозжечковая атаксия с нарушением репарации.

Эпидемиология

Частота в популяции составляет от 1:40 000 до 1:400 000 живых новорожденных.

Этиология и патогенез

Ген *ATM* локализуется на хромосоме 11q22-23. Белковый продукт этого гена относят к семейству фосфатидилинозитолкиназ, осуществляющих контроль клеточного цикла, в частности приостановку митоза в ответ на разрыв двойной цепи ДНК с целью представить клетке возможность репарации поврежденной молекулы ДНК и поддержать стабильность генома.

Клиническая картина

Обычно заболевание начинается на первом-втором году жизни ребенка с задержки двигательного развития. С того момента как ребенок начинает осваивать навыки ходьбы, очевидной становится шаткость походки. Расстройства ходьбы и дискоординация конечностей постепенно прогрессируют, присоединяются другие неврологические нарушения: дизартрия, мышечная гипотония, сухожильная гипорефлексия, нарушения интеллекта. Также часто при атаксии-телеангиэктазии отмечают хореоатетоидные гипер-кинезы, тремор головы, мышечную дистонию и

фрагментарные миоклонические подергивания. У части больных возникают глазные нарушения по типу оку-ломоторной апраксии. В более поздних стадиях болезни у больных могут развиваться мышечная слабость и мышечные атрофии. Типичный симптом болезни - изменение мелких сосудов в виде симметричных телеангиэктазий, обычно локализующихся на склерах и конъюнктиве глаз, веках, ушных раковинах, спинке носа, в области локтевого сгиба и подколенной ямки. Эти признаки появляются на 3-6-м году жизни. В 10-20% случаев развиваются различные злокачественные опухоли (лимфомы, острые лимфобластные лейкозы и др.). У таких больных с раннего возраста начинаются повторные инфекции (отит, синусит, бронхолегочные заболевания). Продолжительность болезни составляет около 15-20 лет. Фатальный исход заболевания наступает от инфекционных или онкологических осложнений.

Диагностика

Лабораторная диагностика

К важнейшим диагностическим критериям относят дефицит IgA, IgM, IgG. В 90% случаев у больных атак-сией-телеангиэктазией выявляют повышение содержания α-фетопротеина. Часто обнаруживают хромосомные транслокации, множественные разрывы ДНК и другие повреждения структуры хромосом.

Возможно проведение пренатальной ДНК-диагностики в отягощенной семье.

Инструментальные методы

При МРТ/КТ головного мозга часто визуализируют атрофию полушарий и червя мозжечка.

Лечение

При данном заболевании возможно симптоматическое лечение. Показано введение Ig (иммуноглобулин человека нормальный) для коррекции иммунодефицита. Противопоказана лучевая терапия при онкологических заболеваниях. Следует избегать необоснованных рентгенологических исследований, а также длительного пребывания на солнце.

23.2.3.3. ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЕ СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНЫЕ АТАКСИИ (СМ. ПОДРАЗДЕЛ 21.3.1)

23.2.3.4. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СПАСТИЧЕСКИЕ ПАРАПЛЕГИИ (СМ. ПОДРАЗДЕЛ 21.3.2)

23.2.4. Дегенеративные заболевания мозга с преимущественным поражением белого вещества

См. подраздел 21.4.

Список литературы

1. Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни у детей. М.: Медицина, 1971. 367 с.

2. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ // Справочное пособие для врачей. М.: РОО Центр социальной адапатации и реабилитации детей «Фохат», 2005. 364 с.

3. Петрухин А.С. Неврология детского возраста. М.: Медицина, 2004. 784 с.

4. Темин П.А., Казанцева Л.З. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. М.: Медицина, 2001. 428 с.

5. Aicardi Jean. Diseases of the Nervous System in Childhood. 2nd ed. Cambridge Univ. Press, 1998. 897 p.

6. Menkes J.H. Textbook of Child Neurology. 3rd ed. Philadelphia Lea & Febiger, 1985. 827 p.

7. Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. The Metabolic Basis of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill (pub.), 2001. 6338 p.

Источник KingMed

Глава 24. Сирингомиелия

Э.И. Богданов, Е.Г. Менделевыг

Сирингомиелия - хроническая прогрессирующая миелопатия различной этиологии, характеризующаяся развитием в спинном мозге жидкостесодержа-щих полостей, которые чаще локализуются в шейно-грудных, реже поясничных отделах или по длине всего спинного мозга*(holocord syringomyelia)*.

Первое описание продольных интрамедуллярных полостей было сделано Charles Estienne в 1546 г., термин же «сирингомиелия» (от греческого syrinx-трубка) был введен в клинический обиход Charles Prosper Ollivier d'Angers в 1827 г.

Распространенность сирингомиелии, согласно эпидемиологическим данным, полученным до эпохи внедрения МРТ, колебалась от 8,4 в Англии до 130:100 000 в некоторых регионах России. Внедрение МРТ позволило выявить высокую распространенность сирингомиелии в отдельных регионах и этнических группах, составляющую 18,4 (Новая Зеландия), 33,4 (Татарстан, Россия) на 100 000 населения, которая, вероятно, зависит от распространенности мальформации Киари 1-го типа (МК1) и гипоплазии задней черепной ямы (ЗЧЯ), определяющих развитие сирингомиелии (Bogdanov E., 2014).

24.1. ТЕРМИНОЛОГИЯ И ВИДЫ ПОЛОСТЕЙ В СПИННОМ МОЗГЕ

Выделяют два термина, обозначающих родственные полостеобразующие заболевания спинного мозга: гидромиелия и сирингомиелия. Гидромиелия представляет собой расширение центрального канала. Сирингомиелия предполагает расширение полости за пределы центрального канала с окружением стенок полости слоем эпендимальных клеток или глиальной ткани. Подобное подразделение на сирингомиелию и гидромиелию в широком смысле не имеет большого практического значения. В то же время имеются данные, предполагающие различный характер течения этих видов полостей. Термин «сирингомиелия» в современном понимании объединяет множество различных патогенетических форм. В связи с этим имеются различные принципы рубрификации данной патологии и, как следствие, различия в классификациях и терминологии.

На основании МРТ-данных, помимо сирингомиелии и гидромиелии выделяют и другие виды полостей в спинном мозге. Одни из них представляют первичные паренхимальные полости (миеломаляция - некротические кисты), обусловленные непосредственным поражением ткани спинного мозга посттравматического, постишемического, постгеморрагического или воспалительного характера. Они представляют собой финальную стадию процесса поражения спинного мозга и не имеют прогрессирующего характера, как клинического, так и нейровизуального. Другие варианты полостей - это неопластические кисты, являющиеся результатом

кистозной дегенерации при интрамедулярных опухолях, таких как астроцитомы, эпендимомы и других. Кистозный процесс при опухолях начинает развиваться в центральных ее областях и затем распространяется рострально или каудально и характеризуется наличием жидкости с большим содержанием белка. Атрофические полости, представляющие ограниченные микрокисты в области центрального канала, являются результатом дегенеративных изменений, связанных с потерей паренхиматозной ткани. Данные кисты сопровождаются атрофией спинного мозга.

24.2. ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Круг этиологических факторов позволяет разграничить различные по происхождению виды сиринго-миелий - связанные с краниальными или спинальны-ми факторами. Краниальные этиологические факторы в подавляющем большинстве обусловлены конгени-тальными причинами кранио-цервикального отдела: МК1 и МК2, базилярная импрессия, аномалия Денди-Уолкера, малая ЗЧЯ. Среди других причин сиринго-миелии, связанной с патологией кранио-цервикаль-ного генеза, - арахнопатии (посттравматические, постхирургические, постменингитные, постгеморрагические), а также опухоли ЗЧЯ и супратенториаль-ные опухоли. Спинальные этиологические факторы сирингомиелии обусловлены: мальформациями (диа-стематомиелия, «жесткая концевая нить»,*spina bifida),* опухолями (экстрамедуллярными, интрамедуллярными, экстрадуральными), арахнопатиями (посттравматические, постхирургические, постменингитные, постгеморрагические), иногда дегенеративными заболеваниями позвоночника (протрузия МПД, стеноз позвоночного канала, сколиоз, кифоз).
Среди всех причин образования сирингомиелити-ческой полости наиболее распространенной является конгенитальная патология кранио-вертебрального перехода, главным образом - МК1. Частота встречаемости МК1 при сирингомиелии составляет 65-80%. Распространенность сирингомиелии, обусловленной спинальной патологией, составляет примерно 17% от всех случаев сирингомиелии. Наиболее частыми этиологическими факторами в этом случае выступают спи-нальные опухоли - 10%, спинальные травмы - 3-5%.

24.3. МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ СИРИНГОМИЕЛИИ

Сирингомиелия подразделяется по механизмам формирования на сообщающуюся и не сообщающуюся. Сообщающаяся сирингомиелия составляет всего около 10% всех случаев. Ее критериями является наличие коммуникации между полостью в спинном мозге и четвертым желудочком, при обструкции отверстий Люшка и Мажанди. Подавляющее большинство случаев сирингомиелии относится к не сообщающемуся типу, предполагающему отсутствие МРТ-визуального сообщения между четвертым желудочком и спинальной полостью. Не сообщающаяся сирингомиелия вызывается

краниальными конге-нитальными или приобретенными факторами либо имеет спинальное происхождение. Расположение полостей при не сообщающейся сирингомиелии имеет различные морфологические варианты расположения по поперечнику спинного мозга и различную протяженность. В наиболее полном виде классификация полостей при сирингомиелии представлена ниже.

24.4. КЛАССИФИКАЦИЯ СИРИНГОМИЕЛИИ (MILHORAT T., 2000)

I. Сообщающаяся сирингомиелия.

Дилатация центрального канала:

1) сообщающаяся гидроцефалия (последствия менингита, геморрагии);

2) мальформации ствола (Киари 2, энцефалоцел-ле);

3) киста Денди-Уолкера.

II. Не сообщающаяся сирингомиелия.

Центральные/парацентральные полости:

1) МК1;

2) базилярная инвагинация;

3) спинальный арахноидит;

4) экстрамедуллярная компрессия;

5) натянутая концевая нить;

6) приобретенная дислокация миндалин мозжечка (краниосиностоз, объемный процесс и др.).

Первичные паренхимальные полости:

1) посттравматические;

2) постишемические/инфекционные;

3) постгеморрагические.

III. Атрофические полости (сирингомиелия *ex vacuo).*

IV. Неопластические полости.

24.5. ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез сирингомиелии к настоящему времени не является полностью изученным. Предполагается, что механизм образования подавляющего числа случаев сирингомиелии имеет не спинальное, а краниальное происхождение и связан с аномалиями заднего мозга, главным образом МК1. Однако пути реализации данного

механизма, его источники и провоцирующие факторы являются предметом дискуссий. В основе сирингомиелии независимо от ее этиологии лежит нарушение ликвородинамики вследствие блока субарахноидального пространства на уровне большого затылочного отверстия или спинномозгового канала.

Теории патогенеза делятся на 2 группы:

1) *полостеобразование за счет проникновения ЦСЖ в спинной мозг в результате градиента давления:*

а) через скрыто функционирующий центральный канал из IV желудочка;

б) через спинномозговые периваскулярные пространства Вирхова-Робина из спинального субарахноидального пространства;

в) через зоны вхождения задних корешков;

2) *полостеобразование за счет интрамедуллярного накопления внеклеточной жидкости вследствие препятствий ее оттока в субарахноидальное пространство или обусловленного интрамедуллярным градиентом давления выше и ниже уровня интратекального блока и нарушением гематомиелитического барьера*.

Одна из наиболее признанных концепций патогенеза сирингомиелии предложена Oldfield E. и соавт. (1994). Предполагается, что расширение мозга во время кардиальной систолы вызывает смещение вниз уже опущенных миндаликов мозжечка, что способствует полному разобщению краниального и спи-нального субарахноидальных пространств. Блокада субарахноидального пространства миндаликами мозжечка на уровне большого затылочного отверстия, возникающая в условиях гипоплазии ЗЧЯ при МК1 вызывает движение миндалин с каждой систолой, подобно поршню вниз, что ведет к усилению давления систолической волны ЦСЖ на поверхность спинного мозга. Это является фактором прохождения спинномозговой жидкости в ткань спинного мозга через периваскулярные пространства Вирхова-Робина или зоны вхождения задних корешков, развитию продольного интерстициального отека, а затем расширению центрального канала и формированию интра-медуллярной полости. При этом предполагается, что движение ЦСЖ в полости и субарахноидальном пространстве во время систолы направлено вниз, во время диастолы - вверх. Фазы пульсации ЦСЖ внутри полости и в экстрамедуллярном пространстве сходны, но не идентичны, что также определяет рост полости. Формированию сирингомиелитической полости предшествует процесс продольного интраме-дуллярного отека спинного мозга, обозначаемый как «пре-сиринкс синдром», который четко выявляется при МРТ. Это состояние развивается при нарушениях ликвородинамики различного генеза, характеризуется клиническими признаками сирингомиелии и является обратимым в случае своевременной хирургической декомпрессии субарахноидального пространства.

Сходный механизм проникновения ЦСЖ в область центрального канала с последующим его расширением и образованием полости имеется и при спинальном происхождении сирингомиелии с наличием блока спинального субарахноидального пространства различного генеза.

Предполагается, что развитие сирингомиелии преимущественно в молодом и среднем возрасте, а также наиболее частое формирование полости в шейно-грудных сегментах связано с физиологией центрального канала спинного мозга. При нормальном развитии ЦНС центральный канал спинного мозга с возрастом постепенно облитерируется. У детей в возрасте от 6 до 9 лет в 60% случаев он еще полностью открыт, а в 40% имеются участки как открытого, так и облитерированного канала. На третьем десятилетии в 10% он открыт, в 30% облитери-рован на всем протяжении спинного мозга, а в 60% имеются открытые и облитерированные участки на разных уровнях. На пятом десятилетии жизни уже в 70% центральный канал облитерирован на всем протяжении спинного мозга. Имеются данные, что наиболее поздно центральный канал облитерируется в шейных сегментах.

Среди причин сирингомиелии, относимых к врожденным, особое место занимает МК1, наиболее часто сочетающаяся с сирингомиелией, что и обусловило представление о патогенетическом единстве этих заболеваний. МК1 - синдром дислокации миндалин мозжечка ниже уровня большого затылочного отверстия. МК1 встречается в популяции с частотой 0,77%, при этом в 14% заболевание остается асимптомным. Доминирующая в настоящее время версия рассматривает формирование МК1 как вторичный процесс, в основе которого лежит уменьшение объема ЗЧЯ вследствие гипоплазии (недоразвития) затылочной кости при нормальном объеме и строении невральных структур ЗЧЯ. Недоразвитие ЗЧЯ может быть спорадической или наследственно-детерминированной аномалией. МК1 часто ассоциирована с другими костными аномалиями черепа, такими как базиллярная импрессия, пла-тибазия, ассимиляция атланта. Семейные случаи МК1 и сирингомиелии могут быть как следствием генетически обусловленной первичной гипоплазии ЗЧЯ, так и следствием ряда генетически детерминированных заболеваний, таких как ахондроплазия, синдром Крюзона, гипофосфатемический рахит и др. Существуют и приобретенные формы МК1, обусловленные изменением ВЧД: повышением - при травмах, опухолях или снижением: при многочисленных травматичных спинномозговых пункциях, а также в результате костных диспропорций при акромегалии.

В случаях развития сирингомиелии вне сочетания с МК1 и отсутствием других возможных ее причин она обозначается как «идиопатическая». Частота подобной формы составляет 10-13%. Результаты изучения больных сирингомиелией без сочетания с МК1 установили МРТ-признаки, создающие трудности для нормальной циркуляции ликвора на уровне большого затылочного отверстия, аналогичные таковым у больных с наличием МК1. Кроме того, размеры костей, образующих заднюю

черепную ямку у такой группы больных, характеризуются уменьшением, сравнительно со здоровыми субъектами. Эти данные сближают характеристики задней черепной ямки больных сирингомиелией без Киари 1 и с наличием МК1. Таким образом, среди возможных факторов развития «идиопатической сирингомиелии» - «малая» задняя черепная ямка (МК0) (Менделевич Е.Г. и др., 2002), а также, возможно, наличие спаечных процессов на уровне большого затылочного отверстия.

Сирингомиелию, возникающую при поражениях на уровне спинномозгового канала и не связанную с патологией на уровне задней черепной ямки и кра-нио-вертебрального перехода, называют «первичной спинальной». Первичная спинальня сирингомиелия составляет 1/6 от всех случаев сирингомиелии. Среди наиболее распространенных этиологических факторов: посттравматический, компрессионный (спиналь-ный стеноз) и воспалительный. Посттравматическая сирингомиелия составляет 3-5%. Может развиться через месяцы, годы или даже десятилетия после перенесенной спинальной травмы и характеризуется появлением и прогрессированием сирингомиели-тической симптоматики: в 1% случаев посттравматического спинального парапареза и в 8% случаев тетраплегии. Помимо спаечного процесса в субарах-ноидальном пространстве существенным моментом патогенеза посттравматической сирингомиелии является интрамедуллярный посттравматический некроз. Образование симптоматических сирингомиелических полостей возможно в 16% случаев ОМ Девика, в 47% случаев интрамедуллярных и в 1,8% случаев экстрамедуллярных опухолей. Гидромиелия выявлена у 4,5% больных с РС. Описано обратное развитие сирингомиелитической полости и ее исчезновение при лечении демиелинизирующего заболевания кор-тикостероидами. Хронический асептический слипчи-вый процесс в субарахноидальном пространстве после перенесенного менингита, кровоизлияния, ведущие к нарушению ликвородинамики, также довольно часто является причиной сирингомиелии, имеющей ряд клинических особенностей.

24.6. КЛИНИЧЕСКАЯ И НЕЙРОВИЗУАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Современная диагностика сирингомиелии основана на комплексе клинических и МР-томографических параметров. При типичности данного комплекса диагностика сирингомиелии не вызывает трудностей.

Таблица 24.1. Типичные клинико-МРТ диагностические характеристики сирингомиелии, сочетанной с мальформацией Киари 1-го типа

Клиничесие диагностические симптомы	
Клинические проявления	Атрофический парез рук, диссоциированные расстройства чувствительности по сегментарному типу, пирамидная недостаточность в нижних конечностях, вегетативно-трофические нарушения в руках
Течение	Постепенное начало в молодом-среднем возрасте, медленно прогрессирующее течение
МРТ диагностика сирингомиелии, сочетанной с МК1	
МРТ спинного мозга	Центрально-парацентральная полость, расположенная в шейно-грудном отделе спинного мозга

МРТ ЗЧЯ	Опущение миндалин мозжечка ниже уровня большого затылочного отверстия более чем на 3-5 мм, сужение ликворных пространств ЗЧЯ, «тесная ЗЧЯ»

Разнообразие морфологических форм сирингоми-елии с различным расположением полости по поперечнику спинного мозга (в области центрального канала либо парацентрально) или по локализации и протяженности в различных отделах спинного мозга (шейный, шейно-грудной или распространение на все отделы спинного мозга) предполагают вариативность клинических проявлений и тяжести проявлений.

24.6.1. Клиническая диагностика сирингомиелии, сочетанной с мальформацией Киари 1-го типа

При сочетании сирингомиелии с патологией области большого затылочного отверстия, в частности МК1, диагностика направлена на выявление двух отдельных симптомокомплексов: поражения спинного мозга и патологии кранио-вертебрального региона. Первый синдром клинически манифестного поражения спинного мозга имеет место у 75% больных сирингомиелией. Второй обусловлен патологией структур уровня большого затылочного отверстия и выявляется в 25% случаев.

Многообразие морфологических форм сирин-гомиелии с различным расположением полости по поперечнику спинного мозга (в области центрального канала либо парацентрально), диаметра полости, ее локализации и протяженности в различных отделах спинного мозга определяют различные комбинации клинических симптомов, их выраженность и течение.

Протяженная на всю длину спинного мозга и широкая полость, наблюдающаяся примерно в 10% случаев, обычно сопровождается наличием выраженных парезов рук, парезов ног, выраженной тяжестью клинических симптомов. Изолированная пояснично-крестцовая форма заболевания, которая характеризуется чувствительными и двигательными нарушениями в нижних конечностях, встречается крайне редко в случаях симптоматического образования кист при опухолевых, воспалительных и других поражениях данной области. Вариант полости в виде гидроми-елии - с центрально локализованной щелевидной полостью (средний диаметр - 2,7 мм), наиболее часто располагается (в 65%) в грудных сегментах спинного мозга. Клинические проявления имеются у $^{2}/_{3}$больных в виде различных вариантов боли: радикулярной, жгучей невропатической, диффузной мышечно-ске-летной. Субъективные расстройства чувствительности, моторные симптомы (нестабильность походки) отмечаются больными, но объективно не выявляются. Предполагается, что диагноз гидромиелии правомерен при отсутствии признаков клинического и МРТ прогрессирования (рис. 24.1).

Сирингомиелия, сочетанная с МК1, характеризуется клиническими и МРТ-признаками поражения спинного мозга в парацентральных отделах. Наиболее распространенным признаком сирингомиелии являются чувствительные расстройства: в виде парестезий, гиперестезий, боли, аналгезии или анестезии, дизестезии, снижения температурной

чувствительности, сниженного мышеч-но-суставного чувства. Боль встречается в 50-90% случаев. Патогенез боли при сирингомиелии является сложным и вмещает в себя центральные механизмы, а также нередко миофасциальную боль. Объективные чувствительные расстройства проявляются признаками аналгезии или анестезии, диссоциированного расстройства чувствительности, снижения мышечно-суставного чувства. Распространенность одного из самых типичных проявлений сирингомиелии - диссоциированного расстройства чувствительности - составляет 50-91%. Наиболее типичной локализацией чувствительных нарушений являются шейно-грудные сегменты в форме «куртки» и «полукуртки».

Двигательные нарушения при сирингомиелии, сочетанной с МК1, чаще проявляются вялыми, преимущественно дистальными парезами в верхних конечностях, атрофией глубоких мышц руки с развитием нередкой деформации пальцев с образованием «когтистой» или «обезьяньей лапы», что связано с поражением мотонейронов переднего рога. Изолированная переднероговая сирингомиелия встречается крайне редко. Нередки поражения длинных путей спинного мозга с развитием двигательных расстройств центрального типа в ногах. Выраженные парезы в ногах наблюдаются нечасто при сирингоми-елии в сочетании с МК1, и наблюдаются обычно при holocord сирингомиелии и при длительном течении заболевания.

Рис. 24.1. Магнитно-резонансная томография гидромиелии. Центральная локализованная полость на сагиттальном срезе и центральное расположение полости на аксиальном срезе

Поражение вегетативной нервной системы при сирингомиелии определяются вовлечением ее сегментарного и надсегментарного отделов. Сегментарные расстройства в руках характеризуются цианозом, мраморностью, гипергидрозом, гиперкератозом, покраснением кожи, гипогидрозом, депигментацией, гипотрофией кожи и ногтей, остеоартропатией деструктивно-гипертрофического типа. Нарушения центральных механизмов вегетативной регуляции проявляются нарушением кардиоваскулярных рефлексов и функции дыхания. Это может быть обусловлено как наличием полости в стволе, или результатом компрессии ствола мозга МК, или базилярной инвагинацией.

Использование термина «дизрафия» связано с представлениями о сирингомиелии как последствии нарушения формирования нервной трубки в онтогенезе. Последующие исследования не подтвердили представлений о сирингомиелии, сочетанной с МК1, как первичном заболевании спинного мозга, связанном с дефектом его формирования и развития. В современных международных публикациях отсутствует выделение дизрафических признаков при сирингомиелии как составляющее ее клинической картины, а термины «дизрафия» и «дизрафический статус» не используются.

Сколиотическая деформация позвоночника различной выраженности - один из распространенных симптомов сирингомиелии. В детско-юношеском возрасте сколиоз является лидирующим и наиболее ранним клиническим симптомом развития сирингомиелии, встречающимся в 50-85% случаев. Наиболее распространена левосторонняя направленность сколиоза, сочетающегося с сирингомиелией.

Сирингомиелитические артропатии в настоящее время встречаются исключительно редко, хотя среди пациентов с сирингомиелией прошлых лет они встречались в 10% случаев (Шамбуров Д.В., 1961).
Сирингобульбия диагностируется при развитии полости в области ствола головного мозга, что наблюдается, по современным данным, примерно лишь в 3% случаев. После внедрения МРТ стало очевидным, что истинная сирингобульбия встречается значительно реже, чем предполагалось ранее. Клинические проявления сирингобульбии трудно разграничить с проявлениями МК1. Исходя из этого, диагноз сирин-гобульбии является МРТ-клиническим диагнозом. Симптомы поражения характеризуются патологией ядер ЧН (V, VII, VIII, IX, X, XII). Клиническими признаками, характерными для сирингобульбии, считаются чувствительные нарушения на лице, трофические расстройства языка, патология глотания, храп или апноэ-эпизоды во сне.

МК1 может проявлять себя как различными группами расстройств, так и манифестировать единственным симптомом. Среди подобных моносимптомов может быть тремор рук, глазодвигательные расстройства, диплопия, осцилопсия, парез голосовых связок, лицевой гемиспазм. В диагностически неясных случаях МК1

проводят тестирование с помощью отоневро-логических проб или приемов Вальсальвы.

Клинический симптомокомплекс МК1 составляет комбинация стволовых, мозжечковых и ликвороди-намических нарушений. Наблюдаются объективные и субъективные симптомы, с преобладанием удельного веса именно субъективных. Наиболее распространенным симптомом при МК1 является ГБ, наблюдающаяся у 63-81%. Ее спецификой является локализация в шейно-затылочной области с возможной иррадиацией в теменную область, ретроорбитально, в шею и связь с факторами - кашлем, чиханием, натуживанием, изменением положения головы и тела (нередко головные боли ослабевают или прекращаются в горизонтальном положении). Вторыми по частоте являются глазные симптомы (78%). К ним относят: ретроорбитальные боли, светобоязнь, нарушение четкости видения, диплопия и ограничение полей зрения. У 74% имеются отоневрологические симптомы: головокружения, нарушение равновесия, пошатывания, ощущение шума и давления в ушах, изменение слуха, иногда вертиго, ощущение «качки» окружающих предметов, осцилопсии. Нарушения сердечного ритма (тахикардия, бра-дикардия, аритмия) у больных МК1 могут зависеть от постуральных нагрузок. Стволовая симптоматика, часто отмечаемая у пациентов с сирингомиелией и МК1, обусловлена обычно не столько сирингобульби-ей, сколько каудальной дислокацией ствола, компрессией его бульбарного отдела миндалинами мозжечка и ликвородинамическими нарушениями на уровне большого затылочного отверстия.

Мозжечковые расстройства, связанные с МК1, характеризуются субъективными ощущениями (шаткость, головокружение) и объективными расстройствами (атаксия ходьбы, нистагм, координаторные расстройства в конечностях). Пирамидные расстройства являются самостоятельным симптомом при изолированной МК1. При ее сочетании с сирингомие-лией пирамидные расстройства выделить из общего двигательного симптомокомплекса не представляется возможным. У части пациентов удается выявить факторы, способствующие острой клинической манифестации МК1, - это травма, кашель, чихание, натуживание и др., наблюдающиеся в примерно 25% случаев.

24.6.2. Течение сирингомиелии у взрослых и детей

Наиболее распространены следующие типы течения сирингомиелии, сочетанной с МК1:

• стационарное (непрогредиентное);

• медленно прогрессирующее;

• быстро прогрессирующее.

Сирингомиелия при МК1 чаще развивается во втором-третьем десятилетии жизни. У пациентов с началом болезни в данном возрастном диапазоне превалирует медленно прогрессирующее течение. В то же время могут наблюдаться изначально иные типы течения или течение может менять свои характеристики. У 18-50% пациентов сирингомиелия имеет не прогрессирующий характер клинических проявлений. Чаще такой вариант течения наблюдается при центрально-канальной полости (то есть гидромиелии) либо на поздних стадиях длительно существующей болезни. Описан особый вариант течения сирингоми-елии с наличием непрогредиентной или малопрогре-диентной центромедулярной симптоматики. Данный синдром сопровождается МРТ-признаками отсутствия полости (полным или частичным) и атрофией спинного мозга. Среди механизмов такого течения предполагается формирование спонтанного дренажа между полостью и субарахноидальным пространством и спадение данной полости. Такой вариант течения получил авторское обозначение как «пост-сирингс синдром» (Bogdanov E.I., Heiss J., Mendelevich E.G., 2006). У взрослых описаны единичные случаи наблюдения обратного развития клинических проявлений сирингомиелии. В основе возможного улучшения заболевания лежат факторы, способствующие спонтанной нормализации циркуляции ликвора в области большого затылочного отверстия (изменение формы нижнего края миндалин мозжечка, поднятие их вверх).

Среди факторов, влияющих на течение сиринго-миелии, значимую роль играет изменение морфологических характеристик полости. Одним из нередких механизмов, приводящих к этому, является развитие спонтанного спадения сирингомиелической полости. Это, в свою очередь, является результатом формирования дренажа между полостью и субарахноидаль-ным пространством. Факторами, способствующие формированию сообщения между полостью и суба-рахноидальным пространством, могут быть такие, как давление ЦСЖ внутри полости, повышение экстрамедуллярного давления ЦСЖ, сжатие полости во время систолы и расширение во время диастолы. В подавляющем большинстве случаев спадение полости происходит при длительно существующей сирин-гомиелии у взрослых и не сопровождается параллельным уменьшением неврологических симптомов. Это связано с явлениями развития реактивного глиоза в ткани спинного мозга вокруг полости, который формируется вследствие сдавления паренхимы длительно прогрессирующей сирингомиелической кистой.

Выделяется несколько вариантов течения сирин-гомиелии с началом в детско-юношеском возрасте. Один из вариантов протекает с типичной неврологической картиной в виде сколиотической деформации позвоночника, слабости в верхних конечностях, чувства онемения. Однако в дальнейшем может наблюдаться обратное развитие или стабилизация клинических проявлений без хирургического вмешательства в сопровождении МРТ-признаков частичного или полного коллапса полости. Предполагается, что возможность регресса сирингомиелии может возникнуть

в подростковом возрасте при росте ЗЧЯ, подъеме миндалин мозжечка и, как следствие, - нормализации ликвородинамики на уровне кранио-вертебраль-ного перехода, ведущего к спадению полости. Другим вариантом течения сирингомиелии с началом в детско-юношеском возрасте является развитие сколиоза, не сопровождающегося длительное время неврологическим дефицитом, либо при минимальных проявлениях миелопатии. Третьим описанным вариантом развития сирингомиелии в детско-юношеском возрасте может быть прогрессирование сколиоза с постепенным нарастанием неврологической симптоматики.
При дебюте сирингомиелии в зрелом возрасте (после 45 лет) предполагается меньший темп прогрессирования сирингомиелии.

Наиболее типичным для сирингомиелии, сочетанной с МК1, является постепенное начало заболевания в виде признаков миелопатии. При подо-стром дебюте заболевания клиническая картина развивается в течение нескольких дней и может проявляться синдромом миелопатии или синдромом патологии большого затылочного отверстия. Среди вариантов острого начала сирингомиелии описано такое развитие признаков спинального поражения: молниеносное онемение, слабость в конечностях по геми-типу. Возможно также и острое дебютирование болезни с развитием симптомов области большого затылочного отверстия: головокружение, нистагм, бульбарный синдром, которые, в части описанных случаев, были спровоцированы респираторной провокацией. Острое развитие сирингомиелии определенным образом связано с внезапным нарушением ликвородинамики на уровне большого затылочного отверстия.

24.6.3. Нейровизуальная диагностика

МРТ является «золотым стандартом» в диагностике и последующем наблюдении сирингомиелии. Возможность использования МРТ в диагностике сирингомиелии позволила уточнить параметры полостей - их длину, ширину и форму. Оптимальным считают использование сагиттальной проекции. Характерными МРТ-признаками заболевания являются: изменение сигнала спинного мозга в виде продольного, центрально/парацентрально расположенного участка, который по интенсивности идентичен спинномозговой жидкости, возможно также увеличение объема спинного мозга в поперечнике. Весьма информативным для визуализации полостей, оценки их особенностей и уточнения размеров является МРТ в режиме T_1. Часто структура полости неоднородная, что обусловлено наличием глиозной трансформации тканей спинного мозга вокруг полости. Возможность получения МР - томографического изображения глиоматоза - считается спорным вопросом, так же как и критерии его нейровизуальной оценки. Cine-МРТ исследования позволяют оценить пульсирующее движение ЦСЖ внутри полости, которое имеет систолический и диастолический компоненты и синхронизировано с жидкостью субарахноидального пространства. Сирингомиелические полости, соче-танные с МК1, имеют различную протяженность -

от двух сегментов до распространения во всю длину спинного мозга. Наиболее распространенной локализацией кисты является шейно-грудной уровень. Диаметр полостей при сирингомиелии с МК1 колеблется от 2 до 23 мм. Размеры кист более 8 мм, как правило, сопровождаются расширением спинного мозга. МРТ-признаками незавершившегося полосте-образования - «пресиринкс» является расширение спинного мозга без кисты, связанное с наличием интерстициальной эдемы.
Уточнению вопроса анатомии и морфологии полостей помогает применение аксиальных МРТ срезов спинного мозга. Выявленные на них формы и параметры полостей могут служить диагностическими критериями в верификации различной этиологии поло-стеобразования. Наиболее распространенный тип полости на аксиальном срезе расположен центрально, симметрично и имеет округлую или овальную форму. У 56% больных обнаруживается неправильной формы полость, располагающаяся в центрально-пара-центральных отделах спинного мозга, которая в части случаев связана со спинальным субарахноидальным пространством. Подобные два МРТ-варианта полостей наиболее часто наблюдаются при формировании заболевания вследствие нарушения ликвороцир-куляции в краниовертебральном или спинальном субарахноидальном пространстве. Третий вид полости - эксцентрическая, имеет неправильную форму и расположена в зоне между передней и задней спинальными артериями. Подобные полости не соединяются с субарахноидальным пространством спинного мозга и могут сопровождаться как расширением мозга, так и его атрофией. Развитие подобной формы кисты связано с внешними повреждающими воздействиями, чаще всего травмой.

Установлено, что максимальный диаметр полости при МРТ-исследовании наблюдается в ранние сроки заболевания (до 5 лет). На сроках продолжительности заболевания более 15 лет отмечается четкое уменьшение диаметра сирингомиелической полости. Подобная нейровизуальная динамика полостей связана с процессами частичного спадения полостей в связи с процессом самопроизвольного дренирования. МР-томографическое отображение результата спадения полостей на аксиальных срезах выглядит в виде сплющенной в вертикальном размере полости с растяжением ее по горизонтали и атрофии спинного мозга (рис. 24.2). МРТ дает возможность четко оценить анатомическое соотношение миндалин мозжечка, продолговатого мозга и большого затылочного отверстия, выявить последствия ликвородинамических нарушений. Для этого наиболее информативна сагиттальная проекция ЗЧЯ. Нейровизуализационными критериями диагноза МК1 является каудальная дислокация миндалин мозжечка ниже уровня большого затылочного отверстия на 3-5 мм. В то же время ряд исследователей отмечает клиническую значимость эктопии миндалин мозжечка 2 мм. МРТ-морфометрические исследования позволяют диагностировать признаки малой задней черепной ямки, заключающиеся в уменьшении ее костных размеров (чешуи затылочной кости, блюменбахова ската, глубины), а также объема ямки.

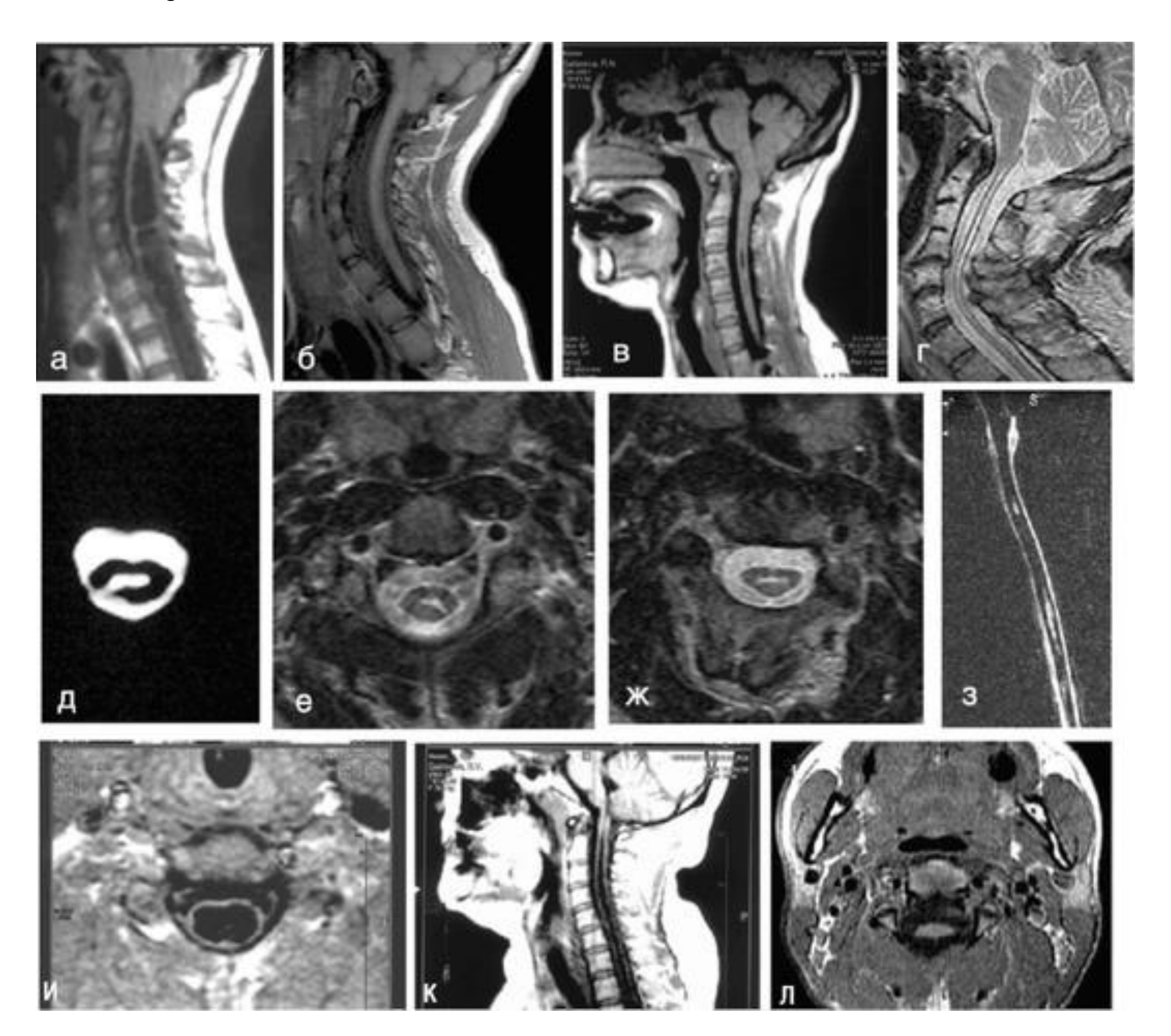


Рис. 24.2. Магнитно-резонансные томограммы сирингомиелических полостей при мальформации Киари 1-го типа: а - сирингоми-елическая полость, сочетанная с мальформацией Киари 1-го типа; б - магнитно-резонансная томограмма того же больного через 8 лет - спонтанный коллапс полости - постсирингс-синдром; в, г, з - узкие, частично спавшиеся полости; д, е - аксиальный срез: сообщение полости с субарахноидальным пространством - спонтанный дренаж полости; ж, л - аксиальный срез: коллапс сирингомиелической полости с атрофией вещества спинного мозга (л); и - аксиальный срез: широкая полость; к - сообщающаяся сирингомиелия

24.7. ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время основным способом лечения большинства видов сирингомиелии является оперативное лечение. Прогрессирующее расширение полости с сопутствующим нарастанием неврологической симптоматики послужило основанием

для выбора хирургической тактики лечения, устраняющей факторы, которые способствуют развитию сирингомиелии. В ряде исследований подтверждено, что операция является эффективным и безопасным методом лечения сирингомиелии, связанной с МК, с эффектом длительной стабилизации или улучшения состояния в 90% случаев.

Остается актуальным вопрос о показаниях к оперативному лечению для ряда форм сирингомиелии, в зависимости от ее этиологии, стадии процесса, возраста больного (особенно детского). Среди методов оперативного вмешательства наиболее признанными являются декомпрессия ЗЧЯ, декомпрессия полости путем ее шунтирования или сочетание этих подходов. Имеются противоречивые данные относительно эффективности особенностей оперативной техники в отношении симптомов МК и сирингомиелии. Так, при оперативном лечении взрослых получены данные в отношении улучшения симптомов МК при сочетании декомпрессии ЗЧЯ с дуропластикой. У детей при сравнении результатов оперативного лечения - декомпрессии ЗЧЯ с и без дуропластики - не было получено достоверных различий. Оперативное лечение сирингомиелии направлено на восстановление ликвородинамики, которое в случаях сирингомиелии обусловленной МК1, достигается путем хирургической декомпрессии ЗЧЯ. Восстановление адекватной ликвородинамики за счет декомпрессии и дуропла-стики ведет к спадению сирингомиелитической полости без необходимости ее дренирования. Обсуждается вопрос о показаниях к оперативному вмешательству при «детской» сирингомиелии, что связано, как указывалось выше, с накоплением данных о самопроизвольном регрессе полости в подростковом возрасте. При выработке показаний к нейрохирургическому лечению в детско-юношеском возрасте значительное место отводится вопросу, в каком возрасте необходимо оперативное вмешательство. Его рекомендуют как на начальных стадиях заболевания при отсутствии неврологического дефицита, объясняя это тем, что дальнейшее течение непредсказуемо, так и при полостях, сопровождающихся прогрессирующей неврологической симптоматикой. Хирургическое лечение на ранних сроках после образования полости приводит к восстановлению неврологического дефицита, тогда как операции, проведенные после двух лет от развития симптоматики, лишь останавливают прогрессирование процесса без восстановления уже утраченных функций. Прогрессирование сирингомиелии после хирургической декомпрессии является следствием неадекватного расширения ликворных путей или развитием спаечного процесса.

В настоящее время консервативное этиопатогене-тическое лечение сирингомиелии считается неадекватным. Возможно применение симптоматической терапии при наличии центральной невропатической боли. Подобное воздействие на центральный спи-нальный невропатический синдром может включать в себя препараты первого ряда: прегабалин, габа-пентин, трициклические антидепрессанты; препараты второго

и третьего рядов: каннабиоиды, ламотрид-жин, опиоиды. Терапия невропатической боли при сирингомиелии до сих пор проводится эмпирически. Контролируемые исследования по применению фармакологических препаратов пока отсутствуют. Целесообразно рациональное комбинированное применение антидепрессантов, антиконвульсантов и опи-оидов. Пациентам рекомендуется избегать нагрузок, сопровождающихся значительным повышением вну-тригрудного и внутрибрюшного давления (подъем тяжестей, натуживание) и ведущих к резкому изменению ликвородинамики.

Список литературы

1. Богданов Э.И. Сирингомиелия // Неврологический журнал. 2005. № 5. С. 4-11.

2. Борисова Н.А., Валикова И.В., Кучаева Г.А. Сирингомиелия. М., 1989. 160 с.

3. Менделевич Е.Г., Михайлов М.К., Богданов Э.И. Сирингомиелия и мальформация Арнольда-Киари. Казань: Медицина. 2002. С. 1-234.

4. Шамбуров Д.А. Сирингомиелия. М.: Медгиз, 1961. С. 220.

5. Bogdanov E. Epidemiology / Flint G., Rusbridge C. (Eds). Syringomyelia. A disorder of CSF circulation. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014. P. 11-24.

6. Bogdanov E.I., Heiss J.D., Mendelevich E.G. The Post-syrinx syndrome: Stable central myelopathy and collapsed or absent syrinx // J. Neurol. 2006. Vol. 253. P. 707-713.

7. Bogdanov E.I., Heiss J.D., Mendelevich E.G. et al. Clinical and neuroimaging features of «idiopathic» syringo-myelia // Neurology. 2004. Vol. 62. P. 791-794.

8. Buell T., Heiss J., Oldfield E., Pathogenesis and Cerebrospinal Fluid Hydrodynamics of the Chiari I Malformation // Neurosurg. Clin. N. Am. 2015. Vol. 26. P. 495-499.

9. Fischbein N., Dillon W., Cobbs C. et al. The presyrinx state: a reversible myelopathic condition that may precede syringomyelia // Am. J. Neuroradiol. 1999. Vol. 20. P. 7-20.

10. Greitz D. Unraveling the riddle of syringomyelia // Neurosurg Rev. 2006. Vol. 29. P. 251-164.

11. Milhorat T. Classification of syringomyelia // Neurosurg. Focus. 2000. Vol. 8. N 3. Article 1.

12. Milhorat T., Chou M., Trinidad E., Kula R. et al. Chiari 1 malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients // J. Neurosurg. 1999. Vol. 44. N 5. P. 1005-1017.

13. Oldfield E., Murashko K., Shawker T. et al. Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari 1 malformation of the cerebellar tonsils // J. Neurosurg. 1994. Vol. 80. P. 3-15.

Источник KingMed

Глава 25. Заболевания периферической нервной системы

25.1. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ОСТЕОХОНДРОЗА ПОЗВОНОЧНИКА

А.С. Никифоров, Т.Н. Авакян

25.1.1. Общее понятие об остеохондрозе позвоночника

В МКБ-10 вертебро-неврологические патологические процессы относятся главным образом к дорсопатиям (термин абстрактный, обобщающий различные патологические проявления в спине). В зарубежной литературе боли вертебро-генного генеза часто объединяются под унифицированным диагнозом «боль в спине», отражающим основной субъективный симптом (боль) и его преимущественную локализацию.

Остеохондроз позвоночника мы ***рассматриваем как эволюционный реконструктивный процесс,*** свойственный каждому человеку. Развитие его, по нашему мнению, сопряжено с принятием дальними предками современного человека (Homo erertus) преимущественно вертикального положения тела, что, как считают антропологи, происходило около 1,5 млн лет назад. Адаптация древнего человека к длительному пребыванию в вертикальном положении и к осуществлению при этом свойственных человеку локомоторных движений (ходьба, бег, прыжки, поднятие тяжестей) сопряжена с постепенной коренной перестройкой всего опорно-двигательного аппарата, осью которого является позвоночник. Наследуемые современным человеком элементы этой перестройки проявляются главным образом в пубертатном периоде, при котором обычно происходит наиболее значительное нарастание статодинамической нагрузки на позвоночник. При этом происходит реконструкция главным образом наиболее сложных структур позвоночных двигательных сегментов, прежде всего МПД и дугоотростчатых суставов. Такая реконструкция является по своей сути позитивной и ведет, в частности, к увеличению у взрослого человека прочности позвоночника. С приближением к старческому возрасту преобладающими постепенно становятся инволюционные дистрофические процессы, проявляющиеся в различных тканях и органах, в частности в опорно-двигательном аппарате, в том числе - в позвоночнике.

Нам представляется целесообразным унаследованный современным человеком процесс эволюционной перестройки, происходящей в позвоночных двигательных сегментах, обозначать термином «остеохондроз позвоночника», получившим в нашей стране широкое распространение. При этом мы признаем целесообразным обозначать этим термином по сути своей унаследованный, может быть еще незавершенный, эволюционный процесс, который способствует обеспечению жизнедеятельности современного человека. Однако процесс не достиг совершенства.

Поэтому в связи с возможными унаследованными «ошибками природы» в форме аномалий развития или же вследствие прижизненных обстоятельств (физические статодинамические перегрузки позвоночника, его травмы и пр.) процесс остеохондроза может осложняться. В таких случаях в позвоночнике, обычно в отдельных, особенно уязвимых его сегментах, возможно развитие патологических деструктивных осложнений, ведущих прежде всего к различной по интенсивности местной и/или отраженной боли и ограничению движений. Тогда следует говорить об осложнении остеохондроза позвоночника, которое обычно требует уточнения патогенеза и клиники возникшего патологического процесса и проведения его лечения. Остеохондроз позвоночника свойственен человеку и обусловлен его прямохождением. Остеохондроз позвоночника в животном мире встречается крайне редко. Характерные для человека проявления остеохондроза позвоночника в животном мире встречаются очень редко. Он выявляется только в виде шейного отдела унковертебральных сочленений у некоторых человекообразных обезьян и кенгуру.

25.1.2. Некоторые анатомо-физиологические особенности позвоночника

Позвоночный столб составляют 32 или 33 позвонка и расположенные между их телами МПД. Позвонков 32 или 33, из которых 24 свободных [7 шейных, 12 грудных, 5 поясничных, остальные сросшиеся (синостоз): крестец (5 позвонков) и копчик (3 или 4 позвонка)]. Важную вспомогательную функцию выполняет связочный аппарат позвоночника. ***Каждый диск состоит из находящегося в его центре пульпозного, студенистого ядра и окружающего это ядро фиброзного кольца.*** Пульпозное (мякотное) ядро диска, являясь остатком хорды, представляет собой эллипсоидное бессосудистое образование, состоящее из аморфного межклеточного вещества и небольшого количества хрящевых клеток. В состав межклеточного вещества входят протеины, мукополисахариды (гликозамингликаны), обладающие высокой степенью гидрофильности, что объясняется, в частности, наличием в полисахаридах большого количества ОНгрупп.

Благодаря выраженному тургору пульпозного ядра оно оказывает давление на расположенное вокруг него **фиброзное кольцо** и отделяющие МПД от паренхимы тел позвонков гиалиновые пластинки. При этом пульпозное ядро обеспечивает определенную степень амортизации и подвижности позвоночника. Фиброзное кольцо образуют многочисленные крестообразно пересекающиеся коллагеновые и эластические волокна, переплетающиеся в плотные соединительнотканные пучки, которые своими концами оказываются вросшими в краевые каемки тел позвонков. При этом задняя часть фиброзного кольца слабее передней. Межпозвоночные диски составляют у взрослого человека примерно $^1/_4$-$^1/_5$ длины позвоночника.

Проходящая по передней поверхности позвоночника **передняя продольная связка** рыхло связана с передней поверхностью межпозвоночного диска и прочно - с передней поверхностью тел позвонков. Расположенная в позвоночном канале **задняя продольная связка,*составляющая переднюю стенку позвоночного канала, в отличие от передней продольной связки, рыхло связана с задней поверхностью тел позвонков и плотно сращена с межпозвоночными дисками.*** Массивная в ***центральной части эта связка истончается к краям, то есть поблизости от межпозвоночных отверстий.***

Сзади межпозвоночные отверстия ограничиваются **дугоотростчатыми суставами,**обеспечивающими дополнительные соединения между собой смежных позвонков. Капсулы дугоотростчатых суставов упругие, их внутренний слой образует складки, иногда внедряющиеся в межсуставную щель, - суставные мени-скоиды, содержащие хрящевые клетки. ***Дуги соседних позвонков соединяются между собой массивными, упругими желтыми связками, составляющими заднюю стенку позвоночного канала.***

Анатомический комплекс, состоящий из одного межпозвоночного диска, прилежащих к нему двух смежных позвонков и соединяющего их связочного аппарата, принято называть **позвоночно-дви-гательным сегментом.** ***Структуры спинального сегмента в основном иннервируют менингеаль-ные (возвратные) ветви спинномозговых нервов*** (нервы Лушка). Они иннервируют надкостницу тел, дужек и суставных отростков позвонков, капсулы *дугоотросчатых* суставов, связочный аппарат и, в частности, заднюю продольную связку, а также задние отделы фиброзного кольца межпозвоночного диска и ТМО.

25.1.3. Этиология и патогенез остеохондроза позвоночника

Эластические свойства МПД и анатомические особенности мелких дугоотростчатых суставов в норме обеспечивают значительное смягчение влияния на состояние позвонков толчков и сотрясений, возникающих при ходьбе, беге, прыжках и других движениях, а также определенную степень подвижности шейного и поясничного отделов позвоночника. Однако с годами МПД постепенно теряет эластичность. Этому способствует наступающая у людей старше 20 лет облитерация сосудов МПД, в связи с чем кровоснабжение его в дальнейшем осуществляется, главным образом, за счет диффузии из паренхимы прилежащих тел позвонков, но оно со временем оказывается недостаточным для обеспечения регенеративных процессов в диске. В результате МПД «стареют», и при этом происходит их обезвоживание. Прежде всего становится менее упругим и уплощенным пульпозное ядро диска, что усиливает нагрузку, приходящуюся

на фиброзное кольцо. Все это ведет к его разволокнению, растяжению и выпячиванию за пределы краев тел прилежащих к нему позвонков.

При остеохондрозе позвоночника в МПД гомеостаз нарушается в связи с нарастанием катаболических процессов.

Этапы развития остеохондроза

• Обеднение кровоснабжения МПД.

• Нарушение метаболизма в МПД.

• Дегидратация пульпозного ядра МПД: тургор его постепенно уменьшается, диск уплощается, нарастает степень нагрузки на фиброзное кольцо, уменьшается эластичность фиброзного кольца, в нем возникают трещины, радиальные разрывы, отслоения.

• Ткань подвергшегося дегенеративным изменениям, уплощенного МПД выпячивается в сторону позвоночного канала и раздражает богатую болевыми рецепторами заднюю продольную связку, что ведет к периодическому возникновению локальной боли и рефлекторному напряжению паравертебральных мышц (цервикалгия, люмбалгия).

• Истончение, а затем и перфорация задней продольной связки. При этом возникает грыжевое, чаще дорзолатеральное, выпячивание ткани МПД в субарахноидальное пространство, что ведет к раздражению ближайшего спинномозгового корешка и, обычно, к развитию локального аутоиммунного очага воспаления, что проявляется периодически обостряющимся корешковым синдромом (радикулитом).

• При очередном обострении процесса возможна компрессия корешковой артерии, что ведет к ишемии и к остро возникающему расстройству функций соответствующего спинномозгового нерва (сосудисто-корешковый конфликт).

• Возможное вовлечение в патологический процесс корешково-спинномозговых артерий, ведущее к развитию хронической или острой недостаточности кровоснабжения спинного мозга).

• Осложнением выраженных проявлений шейного остеохондроза может быть хроническая или острая сосудисто-мозговая недостаточность в вертебрально-базилярной системе.

25.1.4. Клинико-морфологические проявления остеохондроза позвоночника

Протрузия МПД кпереди сопровождается натяжением передней продольной связки, которая на уровне выдвинутого вперед МПД приобретает дугообразную форму. При этом происходит пролиферация костной ткани передней поверхности краевых отделов передней поверхности тел позвонков. В результате происходит оссификация передней

продольной связки в местах фиксации ее к телам соседних позвонков. В связи с дугообразным выстоянием передней продольной связки кпереди на уровне оказывающего на нее давление МПД постепенно развиваются остеофиты, имеющие форму направленных навстречу друг другу клювовидных отростков. Такие остеофиты обычно рассматриваются как проявления деформирующего спондилеза. Их формирование не сопровождается болевым синдромом, так как передняя продольная связка бедна болевыми рецепторами; вместе с тем ее оссификация со временем все больше ограничивает подвижность позвоночника, что ведет к его иммобилизации.
Протрузия фрагмента МПД в сторону позвоночного канала приводит к смещению сращенного с ним фрагмента задней продольной связки. Этот МПД смещается вместе с прилежащим участком задней продольной связки. Развивающиеся при этом остеофиты, растущие из костной каймы края задней стороны позвонков, вслед за выстоящим фрагментом МПД выдвигаются кзади. Такие задние остеофиты, обусловленные протрузией МПД в сторону позвоночного канала, рассматриваются как характерные признаки дископатии.

Дегенеративные изменения в МПД приводят к уменьшению объема и упругости их пульпозных ядер, к снижению прочности фиброзных колец. При этом любая очередная, далеко не всегда значительная, дополнительная нагрузка на позвоночный сегмент (например, сгибание и последующее резкое разгибание поясничного отдела позвоночника, особенно сочетающееся с поднятием тяжести, или резкое движение головой) может вести к протрузии МПД и к возникновению дорсалгии.

25.1.5. Варианты неврологических осложнений при остеохондрозе позвоночника

25.1.5.1. ПЕРВЫЙ ВАРИАНТ (СТАДИЯ) НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗЕ ПОЗВОНОЧНИКА

При протрузии МПД в сторону позвоночного канала прежде всего происходит раздражение богатой болевыми рецепторами задней продольной связки, приводящее к развитию локального болевого синдрома. Если он проявляется на поясничном уровне, то обозначается как люмбаго (люмбалгия), если на шейном уровне - цервикаго (цервикалгия), если он возникает на грудном уровне - торакалгия. Последняя наблюдается редко потому, что грудной отдел позвоночника малоподвижен.

Наряду с локальной болью на уровне пораженного позвоночно-двигательного сегмента, в первой стадии неврологических проявлений при остеохондрозе возникают выраженное напряжение паравертебральных мышц, ведущее к уплощению, сглаживанию шейного или поясничного физиологического лордоза, в зависимости от локализации патологического процесса, и к ограничению подвижности позвоночника. В остром периоде такое напряжение паравертебральных мышц можно рассматривать как защитную реакцию. При осмотре больного могут выявляться болезненность

соответствующих остистых отростков и параверте-бральных точек на уровне протрузии МПД.
В зависимости от особенностей уровня пораженного позвоночного сегмента клиническая картина в первой стадии неврологических проявлений имеет некоторые специфические признаки.

Цервикаго возникает обычно на фоне протрузии в позвоночный канал МПД, унковертебральных костных разрастаний, в ряде случаев - сужения каналов позвоночных артерий. Характеризуется острыми болями в шее, провоцируемыми движениями головы, напряжением шейных мышц в связи с раздражением рецепторов связочного аппарата шейного отдела позвоночника. Длится цервикаго при иммобилизации шейного отдела позвоночника и адекватном лечении обычно 7-10 дней.

Цервикалгия - выраженные боли и парестезии в шейном отделе позвоночника в связи с раздражением рецепторов менингеальных ветвей спинномозговых нервов. При осмотре наблюдаются выраженное напряжение шейных мышц, фиксация головы, болезненность остистых отростков шейных позвонков и паравертебральных точек, которая может сохраняться в течении 2-3 нед.

При люмбаго или люмбалгии, условно отличающихся друг от друга лишь степенью выраженности и длительностью патологических проявлений, характерно уплощение поясничного лордоза, выраженное ограничение движений из-за боли.

В этой стадии нет признаков корешкового синдрома, отсутствуют симптомы натяжения нервных стволов. К раздражению болевых рецепторов задней продольной связки со временем наступает адаптация. Угасанию болевого синдрома при цервикалгии и люм-балгии способствует иммобилизация пораженного позвоночно-двигательного сегмента. Интенсивность боли при соблюдении ортопедического режима и адекватном лечении постепенно уменьшается, наступает стадия ремиссии, которая может длиться неопределенное время.

Обострения цервикалгии или люмбалгии могут повторяться. Каждое обострение указывает на дополнительное смещение МПД (его протрузию или пролапс), сопровождающееся усилением его давления на заднюю продольную связку, что со временем ведет к ее истончению и нарастающему снижению прочности. Во время очередного эпизода, провоцирующего дополнительное пролабирование МПД в сторону позвоночного канала диска, возникает перфорация задней продольной связки, что ведет к развитию второй стадии неврологических осложнений при остохондрозе.

25.1.5.2. ВТОРОЙ ВАРИАНТ (СТАДИЯ) НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗЕ ПОЗВОНОЧНИКА (ДИСКОГЕННАЯ РАДИКУЛОПАТИЯ)

При перфорации задней продольной связки в месте истонченного ее края обычно возникает заднелате-ральная грыжа МПД, реже - не заднемедиальная (срединная). В результате пролабирующая ткань МПД проникает в эпидуральное пространство в дорзолате-ральном направлении, вблизи от межпозвонкового отверстия и проходящих через него спинномозговых корешков и корешковых артерий.

В таких случаях МПД может раздражать спи-нальные корешки и спинномозговой нерв, вызывая корешковый синдром на уровне пораженного спинального сегмента. Важное значение имеют не только механические факторы воздействия на спи-нальные корешки, но и биохимические и иммунологические реакции тканей эпидурального пространства в ответ на проникновение в него фрагмента хрящевой ткани МПД. Оказавшаяся в эпидуральном пространстве хрящевая ткань играет роль антигена, приводя к возникновению очага асептического аутоиммунного воспаления. В таких случаях в воспалительный процесс вовлекаются и нервные корешки, что позволяет объяснить нередко возникающую пролонгацию болевого синдрома, рассматриваемого как дискогенная радикулитопатия.

Для дискогенной радикулопатии характерны корешковые симптомы:

1) симптом Нери: пассивный наклон вперед головы лежащего на спине больного вызывает болевую реакцию на уровне пораженных позвоночно-двига-тельных сегментов. В случае люмбоишиалгии или ишиорадикулита одновременно происходит еще и непроизвольное сгибание больной ноги в тазобедренном и коленном суставах;

2) симптом Дежерина: появление или усиление болей на уровне патологического очага с иррадиацией в зону иннервации соответствующих спинальных корешков при кашле, чихании или натуживании.

Таким образом, вторая (корешковая) стадия неврологического осложнения при остеохондрозе позвоночника характеризуется болью на уровне пораженного позвоночного сегмента и корешковой симптоматикой, обычно гомолатеральной по отношению к стороне выпячивания грыжи диска. Раздражение задних спинальных корешков и спинального нерва вызывает корешковые боли, которые иррадиируют в зону соответствующего дер-матома, миотома, склеротома и сопровождаются рефлекторным напряжением соответствующих мышц. Возникающие при этом корешковые симптомы характеризуются спецификой, обусловленной пораженного позвоночно-двигательного сегмента. При этом формируются синдромы цервикорадикалгии, торакора-дикалгии или люмборадикалгии.

Шейная радикулопатия

Проявлением шейной радикулопатии при поражении шейного отдела позвоночника может быть нередко встречающаяся вторичная невралгия затылочных нервов. Постоянная, временами резкая, боль в затылочной области, обусловленная раздражением затылочных нервов, формирующихся из волокон, проходящих через шейные спинномозговые нервы С2-С3. При этом больные обычно фиксируют голову, слегка наклоняя ее назад и в сторону. При невралгии большого затылочного нерва болевая точка расположена на границе средней и внутренней третей линии, соединяющей сосцевидный отросток и затылочный бугор; при невралгии малого затылочного нерва болевая точка обычно выявляется позади грудино-клю-чично-сосцевидной мышцы на уровне ее верхней трети (точки Керера).

Иррадиация болей в зоне раздражения спинномозговых корешков, появление на фоне цервикоради-калгии симптомов выпадения функций (гипестезия с элементами гиперпатии в затылочной области, особенности зоны гипестезии, снижение силы мышц, а при затянувшемся, хроническом болевом синдроме и их гипотрофия) позволяют говорить о наличии шейного радикулита. **Шейный радикулит** может быть следствием остеохондроза и компрессии при этом спинальных корешков или спинномозговых нервов, а также результатом развития на том же уровне локального асептического аутоиммунного эпидурита.
При вертеброгенном шейном или шейногруд-ном радикулите может быть положителен **симптом Сперлинга:** наклон головы в сторону пораженных корешков ведет к усилению боли в связи с нарастанием корешковой компрессии в области межпозвоночных отверстий.

Нередко при цервикалгии и шейной радикуло-патии возникает брахиалгия Вартенберга (ночная брахиалгия Путмена-Шультца) - боль, дизестезии, парестезии, возникающие в зоне C_{VI}-C_{VIII}дермато-мов во время сна, ведущие к пробуждению и исчезающие обычно при активных движениях руками. Расценивается как следствие растяжения плечевого сплетения или вторичных гемодинамических расстройств.

При шейной радикулопатии, наряду с рефлекторной мышечно-тонической реакций, возможны вегетативно-трофические расстройства, в частности, в виде плечелопаточного периартроза (синдром «замороженного» плеча, синдром Дюпле). Хронический плечелопаточный периартрит в сочетании с отеком и вегетативно-трофическими изменениями в области кисти и лучезапястного сустава известен как синдром «плечо-кисть» (синдром Штайнброкера).

Пояснично-крестцовая радикулопатия

В клинической практике поражения спинальных корешков и спинномозговых нервов чаще приходится встречать при поражении поясничного отела позвоночника, так как

протрузия МПД чаще всего возникает именно на этом уровне. Наблюдается латерализованая поясничная боль, обычно сочетающаяся с болью, иррадиирующей в зоне иннервации седалищного нерва (люмбоишиалгия или ишиорадику-лит). Это обусловлено тем, что из позвоночно-двига-тельных сегментов на поясничном уровне наиболее уязвимы нижние, на которые приходится особенно большая нагрузка, и потому в патологический процесс чаще других вовлекаются корешки и спинальные нервы L4-S1.
Если при люмбалгии отмечается выпрямление лордоза, то при люмбоишиалгии характерен и сколиоз, направленный в сторону раздражаемых корешков. При люмбалгии больные особенно щадят преимущественно поясницу, при люмбоишиалгии - также и больную ногу. И в том и в другом случае больные стремятся к иммобилизации поясничного отдела позвоночника. Таким образом, вторая стадия неврологических проявлений при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника характеризуется люмбора-дикалгией или пояснично-крестцовым радикулитом, особенно часто проявляющимся в форме люмбоиши-алгии или ишиорадикулита.

При осмотре у больного пояснично-крестцовым радикулитом могут быть выявлены болезненные при надавливании точки Хары. Передняя точка Хары находится несколько ниже пупка на средней линии живота (давление при этом передается на переднюю поверхность L_V позвонка и прилежащие к нему межпозвоночные диски), задняя точка Хары - над поперечными отростками L_{IV}-L_V позвонков, подвздош-но-крестцовая - над одноименным сочленением, подвздошная - над задней верхней остью гребешка подвздошной кости. Кроме того, болевые точки Хары имеются в зоне ахиллова сухожилия - болезненность при его сдавливании, и на пятке - болезненно постукивание по пятке неврологическим молоточком.

При поясничной радикулопатии выявляются болевые точки Вале, которые находятся на середине ягодичной складки, между седалищным бугром и большим вертелом, у верхнезадней ости подвздошной кости, посередине задней поверхности бедра, в подколенной ямке, позади головки малоберцовой кости, на середине икроножной мышцы, позади наружного мыщелка, у нижнезаднего края наружной ладыжки, на тыле стопы в зоне первой плюсневой кости.

Отечественными невропатологами при пояснич-но-крестцовом радикулите были описаны болевые точки, выявляемые при боковом давлении на остистые отростки поясничных позвонков, - **болевые точки Я.М. Раймиста,** и **медиоплантарная болевая точка В.М. Бехтерева,**выявляемая при люмбоишиалгии посередине подошвенной поверхности стопы.
При люмбоишиалгии положителен один из основных симптомов натяжения - симптом Ласега. Больному, лежащему на спине с выпрямленными ногами, одну, затем другую ногу, выпрямленную в коленном суставе, сгибают в тазобедренном суставе. При этом на стороне люмбоишиалгии возникает или резко усиливается боль по ходу

седалищного нерва и в поясничной области, в таких случаях обычно учитывают, под каким углом по отношению к горизонтальной плоскости удается поднять эту ногу. Если же после этого ту же ногу согнуть и в коленном суставе, то болевые ощущения уменьшаются или исчезают и одновременное сгибание бедра становится возможным в значительно большей степени.

Демонстративен при ишиорадикулите и симптом посадки: лежащий на спине больной не может сесть на постели, сохраняя при этом ноги выпрямленными в коленных суставах, так как возникает или усиливается боль по ходу седалищного нерва, при этом происходит рефлекторное сгибание голени на стороне ишиорадикулита.

В случаях пояснично-крестцового радикулита при попытке сесть в постели из положения лежа на спине больной опирается руками о постель, позади туловища **(симптом треножника, или симптом Амосса).**

В.М. Бехтерев (1857-1927) установил при люм-боишилгии, что сидящий в постели больной люмбо-ишиалгией нередко может вытянуть больную ногу, но только после того как согнет в коленном суставе ногу на здоровой стороне **(симптом Бехтерева при люмбоишиалгии).** Известно также, что если больной люмбоишиалгией сидит в постели, то пассивное прижатие к ней колена его ноги на стороне патологического процесса сопровождается непроизвольным отведением туловища назад **(симптом отведения туловища).**

При поясничной радикулопатии возможно нарушение проводимости нервных импульсов по составляющим их нервным волокнам, что проявляется снижением силы мышц, иннервируемых пораженным спинальным нервом, подавлением сухожильных (миотатических) рефлексов, в связи с нарушением их рефлекторной дуги. Так, при вовлечении в процесс верхнепоясничных спинномозговых корешков (L2-L4) и бедренного нерва возникает снижение коленного рефлекса, а при ишиорадикулите - ахиллова рефлекса. При радикулопатии двигательного корешка или поражении двигательной порции спинномозгового нерва L5 стоящий больной не может, опираясь на пятку, разогнуть стопу, не может идти, опираясь только на пятки, вследствие слабости разгибателей стопы (симптом Алажуанина-Тюреля). Наряду с двигательными расстройствами в соответствующих дер-матомах возможны парестезии, гипалгезия, иногда с элементами гиперпатии, анестезия, возможны и иногда нарушения трофики денервированных тканей.

При дискогенной люмбоишиалгии, несмотря на наличие сколиоза, таз стоящего больного находится в горизонтальном положении. При искривлении позвоночника другой этиологии - таз оказывается наклонен и находится под тем или иным углом относительно горизонтальной плоскости **(симптом Ванцетти).** К тому же при люмбоишиалгии сгибание туловища стоящего больного в сторону поражения не ведет к снижению на этой стороне тонуса поясничных мышц, как это наблюдается в норме,

вместе с тем оно обычно сопровождается усилением боли в поясничной области и по ходу седалищного нерва **(симптом Ротенпилера).**

В норме при стоянии, опираясь на одну ногу, у пациента отмечается расслабление ипсилатеральной и напряжение контрлатеральной многораздельной мышцы. При люмбоишиалгии опора только на больную ногу не сопровождается расслаблением ипси-латеральной многораздельной мышцы на стороне поражения и напряженными оказываются как контрлатеральная, так и ипсилатеральная многораздельные мышцы - **симптом ипсилатераль-ного напряжения многораздельной мышцы Я.Ю. Попелянского.**

У стоящего больного люмбоишиалгией на стороне поражения в связи с гипотонией ягодичных мышц отмечается приспущенность, сглаженность или исчезновение ягодичной складки (симптом Бонне). В связи с гипотонией и гипотрофией ягодичных мышц на стороне поражения межъягодичная щель, особенно ее нижняя часть, перекашивается и смещается в здоровую сторону (ягодичный симптом Ожеховского). При поражении спинномозговых корешков или спинномозгового нерва S1, седалищного и больше-берцового нервов больной не может идти на цыпочках вследствие пареза сгибателей стопы, при этом возможны гипотония и гипотрофия икроножной мышцы (симптом Барре). В таких случаях на больной стороне отмечается некоторая дряблость пяточного (ахиллова) сухожилия, оно при этом несколько расширено и уплощено, а заднелодыжечная борозда сглажена (симптом Оппенгейма). При этом выявляется снижение ахиллова рефлекса.

Если больной с поражением S1 корешков и соответствующего спинального нерва стоит на коленях на стуле и стопы его при этом свисают, то на здоровой стороне стопа «опадает» и образует приблизительно прямой угол с передней поверхностью голени, а на стороне поражения стопа находится в положении подошвенного сгибания и аналогичный угол оказывается тупым **(симптом Векслера).** У пациентов с аналогичной патологией можно отметить гипестезию или анестезию в зоне S1 дерматома на стороне патологического процесса - **симптом Сабо (Szabo).**

Для дифференциации люмбалгии и люмбоишиал-гии при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника можно воспользоваться **пробой Л.С. Минора.**

Если больной с люмбалгией или люмбоишиалгией пытается встать с пола, то, выполняя эту пробу при люмбалгии, больной сначала становится на колени и в дальнейшем медленно поднимается, опираясь руками о бедра и щадя поясницу. При люмбоишиалгии больной, вставая, прежде всего опирается о пол руками и здоровой ногой, больная нога при этом отставлена в сторону и все время сохраняет полусогнутое положение. Он, таким образом, сначала садится, опираясь руками о пол позади спины, затем опирается на согнутую в коленном суставе здоровую ногу и постепенно принимает вертикальное положение с помощью одноименной руки, другая рука в это

время совершает балансирующие движения. Когда больной с люмбои-шиалгией уже встал, то больная нога так и не выполняет опорной функции. Она касается пола не всей подошвой, а в основном лишь переднемедиальной ее частью. Если больного с люмбоишиалгией попросить приподняться на носки, то пятка его на стороне поражения оказывается выше, чем на здоровой стороне.
Если патологический процесс проявляется во L_{II-IV} сегментах позвоночника, что бывает нечасто, боль иррадиирует по зоне иннервации бедренного нерва. При этом возможно снижение силы мышц - сгибателей бедра и разгибателей голени, выпадение коленного рефлекса, снижение чувствительности в соответствующих дерматомах и обычно положительны симптомы натяжения Вассермана и Мацкевича. При исследовании симптома Вассермана больной лежит на животе; обследующий стремится максимально разогнуть в тазобедренном суставе ногу больного на стороне поражения, прижимая в то же время к постели его таз. При положительном симптоме Вассермана боль возникает на передней поверхности бедра в зоне иннервации бедренного нерва. Симптом Мацкевича вызывается у больного, также лежащего на животе, путем резкого пассивного сгибания его голени. Боль при этом, как и при синдроме Вассермана, возникает в зоне иннервации бедренного нерва. При положительных симптомах натяжения Вассермана и Мацкевича обычно спонтанно приподнимается таз **(симптом** отечественного невролога **В.В. Селецкого).**

Особый практический интерес при обследовании больных с пояснично-крестцовым радикулитом может быть **симптом растяжения и обратного толчка.** При проверке этого симптома больной пояс-нично-крестцовым радикулитом на некоторое время повисает, взявшись руками за перекладину турника или гимнастической стенки, и затем опускается на пол. Если заболевание обусловлено дискогенной патологией, то во время повисания на руках боли в поясничной области могут ослабевать, а при опускании на пол - усиливаться. В таких случаях описавший этот симптом отечественный невропатолог А.И. Златоверов считал перспективным лечение больного методом вытяжения.

Обострения второй (корешковой) стадии неврологических проявлений при остеохондрозе могут многократно повторяться, чередуясь с разными по продолжительности ремиссиями. После 60 лет оссификация связочного аппарата ведет к постепенному ограничению объема движений позвоночника, при этом обострения дискогенной радикулопатии возникают все реже. Поясничная боль, возникающая у пожилых пациентов, чаще вызывается другими причинами, в первую очередь следует иметь в виду возможность развития гормональной спондилопатии и метастазов злокачественных опухолей в ткани позвоночника.

Вместе с тем при радикулите, обусловленном остеохондрозом позвоночника, возможно развитие нарушений кровоснабжения нервных корешков, спинномозговых нервов и спинного мозга, а также развитие церебральной сосудистой патологии. В

таких случаях можно говорить о развитии третьей и четвертой стадий неврологических нарушений при остеохондрозе.

25.1.5.3. ТРЕТИЙ ВАРИАНТ (СОСУДИСТО-КОРЕШКОВАЯ СТАДИЯ) НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗЕ ПОЗВОНОЧНИКА. СОСУДИСТО-КОРЕШКОВЫЙ КОНФЛИКТ

К развитию двигательных расстройств и к нарушению чувствительности в определенном миотоме и дерматоме ведет ишемия соответствующих корешков или спинномозговых нервов у больных с грыжей МПД и окклюзией соответствующей корешковой артерии. Развитию пареза или паралича мышц и чувствительных расстройств обычно предшествует неловкое или резкое движение, ведущее к появлению кратковременной острой боли в пояснично-крестцо-вой области и, обычно, в зоне иннервации седалищного нерва, при этом сразу же возникает слабость мышц, иннервируемых ишемизированным спинномозговым нервом. Одновременно в соответствующем дерматоме возникают чувствительные расстройства. Обычно в таких случаях возникает окклюзия корешковой артерии, проходящей в позвоночный канал вместе со спинномозговым нервом L5. При этом характерно острое развитие синдрома паралитического ишиаса.

Синдром паралитического ишиаса проявляется парезом или параличом разгибателей стопы и пальцев на стороне поражения. При нем возникает «степ-паж» («штампующая», или «петушиная», походка), характерная для нарушения функций малоберцового нерва. Больной во время ходьбы высоко поднимает ногу, выбрасывает ее вперед и при этом хлопает передней частью стопы о пол. Реже при остеохондрозе позвоночника с явлениями дископатии наблюдается «паралитический ишиас», возникающий вследствие нарушения кровообращения в корешковой артерии S1. Острая ишемия в спинальных корешках и спинномозговых нервах на других уровнях развивается крайне редко.

25.1.5.4. ЧЕТВЕРТЫЙ ВАРИАНТ (СТАДИЯ) НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗЕ ПОЗВОНОЧНИКА

Грыжа МПД может быть причиной нарушения кровотока в наиболее крупных корешковых артериях, участвующих в кровоснабжении спинного мозга (корешково-спинномозговые или радикуломедулляр-ные артерии). Их число ограничено, и нарушение в них гемодинамики ведет к расстройству кровоснабжения не только спинномозговых нервов, но и спинного мозга. При расстройстве функций корешково-спин-номозговых артерий на шейном уровне у больного может проявиться клиническая картина шейной ише-мической миелопатии.

У 80% людей кровоснабжение нижнегрудного и пояснично-крестцового отделов спинного мозга обеспечивает всего лишь одна крупная корешково-спин-номозговая артерия Адамкевича, которая проникает в позвоночный канала вместе с одним из

нижнегрудных спинномозговых нервов. У 20% имеется дополнительная корешково-спинномозговая артерия Депрож-Гуттерона, чаще вступающая в позвоночный канал вместе с пятым поясничным спинномозговым нервом. От нее зависит кровоснабжение каудального отдела спинного мозга и конского хвоста. Функциональная недостаточность этих артерий может обусловить развитие хронической ишемии спинного мозга, проявляющейся синдромом перемежающейся хромоты. Характерны возникающие в процессе ходьбы слабость и онемение ног, которые могут исчезать после кратковременного отдыха.

Компрессия радикуломедуллярных артерий может привести к развитию спинального ишемического инсульта. При поражении шейного отдела позвоночника возможна компрессия позвоночных артерий.

25.1.6. Лечение осложнений остеохондроза позвоночника

25.1.6.1. ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТЕОХОНДРОЗА ПОЗВОНОЧНИКА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Продолжительность острого периода осложнений остеохондроза позвоночника обычно составляет не более 2-3 нед. Рецидивы наблюдаются довольно часто, но при адекватной терапии прогноз благоприятный.
Принципы купирования острой боли при осложнениях остеохондроза позвоночника.

1. Купирование боли.

2. Разрыв при этом порочного круга рефлекторного мышечно-тонического синдрома.

3. Восстановление вызванных болевым синдромом двигательных расстройств.

4. Целенаправленное лечение возможных проявлений дископатии, компрессии и отека спинальных корешков и/или спинномозгового нерва, радикуло-ишемии.

5. При наличии показаний возможна целесообразность подавления аутоиммунных воспалительных процессов.

В остром периоде заболевания пациенту назначают строгий постельный режим (до 2-3 дней), обеспечивающий полный покой. В исключительных случаях строгий постельный режим может быть продлен до 6 дней. **В настоящее время рекомендуется более активная тактика ведения больного.** В этом случае следует по возможности чаще менять положение больного в постели: во-первых, при длительном пребывании в постели без движения быстро слабеют мышцы спины, во-вторых, движения улучшают трофику тканей, а также общую и местную гемодинамику. Для уменьшения болевого синдрома используют положение больного на наклонной плоскости. Рекомендуется лежать и спать на щите, положив на

него ортопедический матрац, и вставать с постели только для отправления физиологических потребностей. Головной конец при этом приподнимают. Применяют также горизонтальное вытяжение на специальном столе с малыми грузами для уменьшения поясничного лордоза. Используют щадящий массаж. Мануальная терапия в остром периоде грыжи диска, особенно при наличии признаков компрессии корешка, противопоказана.

Все процедуры в этом периоде, включая блокады местноанестезирующими средствами, рекомендуется проводить у постели больного. Применяют комплексную фармакотерапию, направленную на устранение боли, воспаления, на улучшение кровообращения (микроциркуляции) в местах развития патологического процесса, на оптимизацию метаболических процессов. Организуется «успокаивающая терапия», назначаются седативные, анксиолитические и др. препараты. Своевременное назначение патогенетической терапии способствует более быстрому и эффективному купированию болевого синдрома и предотвращению хронизации процесса.
Эффективность НПВП при острой боли в спине доказана. При выборе лекарственного препарата следует учитывать возможность аллергии к НПВП и побочных эффектов. Риск возникновения побочных эффектов повышается при увеличении суточной дозы лекарственного средства, а также с возрастом больного. При неэффективности парацетамола и НВПВ можно использовать опиоидные анальгетики. Трамадол обладает меньшим количеством побочных эффектов, но продолжительность его действия невелика. При необходимости можно использовать более сильные опиаты типа бупренорфина. Более эффективное купирование болевого синдрома возможно в случае сочетанного применения НПВП с мышечными релаксантами.

Следует проинформировать больного о доброкачественном характере заболевания и его благоприятном прогнозе. Больному рекомендуют как можно скорее возобновить повседневную деятельность. Нагрузки на спину допустимы только после купирования острого периода и ЛФК, направленной на укрепление мышечного корсета: упражнения, укрепляющие мышцы шей-но-воротниковой зоны, туловища и нижних конечностей. Цель лечения - как можно скорее возобновить профессиональную деятельность.

25.1.6.2. ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТЕОХОНДРОЗА ПОЗВОНОЧНИКА В ПОДОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Лечение при подостром периоде заболевания (обычно продолжительностью 6-12 нед) связано с затяжным болевым синдромом у пациента. Больного при этом следует направить на дообследование для уточнения диагноза, оценки необходимости возможного оперативного лечения, а также составления плана комплексных реабилитационных мероприятий.

Одна из основных задач в подостром периоде заболевания - продолжение купирования болевого синдрома. Для предупреждения хронизации процесса обязательно продолжение патогенетического лечения. Купирование боли проводят комбинированно немедикаментозными и медикаментозными методами. В этот период активно используется психотерапия. Больного следует обучить различным методам преодоления боли, стрессов и эмоциональных реакций (например, релаксации и реорганизации). Терапию обычно проводят в группах. Психотерапия позволяет уменьшить страх, беспокойство и депрессию. Анальгетики используют периодически, в зависимости от выраженности и характера болевых проявлений. Используют простые анальгетики, НПВП или сочетание НПВП и слабых опиоидных анальгетиков (в зависимости от интенсивности болевых проявлений), местноанесте-зирующие, раздражающие и отвлекающие средства. Антидепрессанты можно использовать как дополнительную терапию.

Период снижения болей позволяет применять физиотерапевтические методы лечения [ультравысокочастотную терапию (УВЧ-терапию), токи Бернара, УФО, индуктотерапию]. Эритемные дозы УФО соответствующих зон, диадинамические токи 1-2 раза в день (курс 6-8 процедур), синусоидальные модулированные токи (СМТ) в переменном и выпрямленном режимах (как правило, паравертебрально) 2 раза в день или через день (курс 10-15 процедур). Микроволновое воздействие, индуктотермию, деци- и сантиметровые волны, УВЧ применяют в слаботепловом режиме. Проводят электрофорез «экспоненциальными» по форме токами с использованием анальгетических смесей.

Комплексное лечение включает также лечебную гимнастику, различные виды массажа, различные методы рефлексотерапии (иглорефлексотерапию и др.). Физиотерапевту и специалисту по ЛФК необходимо обучить пациента необходимым навыкам: ЛФК, рациональная организация рабочего места, релаксация и т.д. Рекомендуют физические упражнения, увеличивающие физическую выносливость и силу мышц. Цель такого лечения - укрепление мышечного корсета, улучшение функциональных возможностей больного и восстановление его трудоспособности.
После купирования обострения больным рекомендуют санаторно-курортное лечение с использованием лечебно-профилактических назначений (бальнеотерапия, ЛФК, грязелечение). Хорошие результаты дает использование сероводородных и радиоактивных ванн, грязевых источников.

Для предотвращения хронизации заболевания необходимы активные восстановительные мероприятия. Рациональная организация рабочего места позволяет достигнуть баланса между профессиональными требованиями и физическими возможностями работающего.

При малой эффективности консервативной терапии, включающей комплекс фармакологических и немедикаментозных методов, могут использоваться нейрохирургические методы. Больного с грыжей МПД лечат консервативно при отсутствии показаний к оперативному лечению; консервативное лечение часто оказывается достаточно эффективным, в противном случае больного консультируют у нейрохирурга для решения вопроса о применении нейрохирургического метода лечения.

25.1.6.3. ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТЕОХОНДРОЗА ПРИ ИХ ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ

При длительности болевого синдрома более 12 нед речь идет о хроническом течении заболевания. Низкая эффективность лечения хронической боли во многом объясняется недифференцированным подходом, не учитывающим ее непосредственные причины. Как правило, клиническая структура хронического болевого синдрома гетерогенна и часто представляет собой комбинацию ноцицептивной боли, невропатической боли и боли психологического происхождения. Поэтому понимание патогенеза и способность правильно определять клиническойой структуры хронической боли во многом влияют на эффективность проводимого лечения. Эффективные лечебные мероприятия при терапии хронического болевого синдрома должны иметь не симптоматическую, а этиопатогенетическую направленность. Принципы этио-патогенетической терапии хронической боли включают: подавление синтеза и выделения альгогенов в поврежденных тканях, ограничение ноцицептивной афферентной импульсации из зоны повреждения в ЦНС, активацию структур антиноцицептивной системы, восстановление механизмов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов, устранение генерации эктопических импульсов в периферических нервах, устранение болезненного мышечного напряжения, нормализацию психологического состояния пациента. Наиболее выраженным обезболивающим эффектом среди препаратов, снижающих синтез аль-гогенов, обладают ненаркотические анальгетики и нестероидные НПВП. Ограничение входа ноцицеп-тивной импульсации в ЦНС достигается при помощи использования местных анестетиков, которые не только могут предотвратить сенситизацию ноцицеп-тивных нейронов, но и способствовать нормализации в зоне повреждения микроциркуляции, уменьшению воспалительных реакций и улучшению обмена веществ. Наряду с этим местные анестетики, расслабляя поперечнополосатую мускулатуру, устраняют патологическое рефлекторное напряжение мышц, которое является дополнительным источником боли. Механизм действия местных анестетиков связан с блокированием Na^+-каналов на мембране нервных волокон и торможением генерации потенциалов действия. Для активации антиноцицептивной системы, осуществляющей контроль за проведением ноцицептивной импульсации в ЦНС, используют наркотические анальгетики, антидепрессанты

и неопиоидные анальгетики центрального действия. Для лечения умеренной и сильной боли используется анальгетик центрального действия - трамадол. Трамадол является агонистом опиатных рецепторов, одновременно ингибирует обратный захват серотонина и норадре-налина в нервных синапсах. Важным преимуществом трамадола перед другими сильными опиоидными анальгетиками является его крайне низкий потенциал развития толерантности и физической зависимости.

Антидепрессанты нашли широкое применение в лечении различных хронических болевых синдромов. При лечении болевых синдромов в основном используют препараты, механизм действия которых связан с блокадой обратного нейронального захвата моноаминов (серотонина и норадреналина) в ЦНС. Наибольший анальгетический эффект отмечен у ами-триптилина. Анальгетические свойства также описаны у имипрамина, доксепина, дулоксетина, тразодона, мапротилина и пароксетина. Развитие анальгетиче-ского эффекта при лечении антидепрессантами пациентов с болевыми синдромами связывают с увеличением активности антиноцицептивной системы. В качестве средств для устранения эктопической импульсации в периферических нервах и торможения возбудимости центральных ноцицептивных нейронов используются противоэпилептические препараты, которые эффективно блокируют эктопическую импульсацию в периферических нервах и патологическую гиперактивность в центральных ноцицептивных нейронах. Механизм действия противоэпилептиче-ских препаратов связан с блокадой Na^{+} и Ca^{2+}-каналов, изменением метаболизма ГАМК и снижением секреции глутамата. Многие из них сочетают в себе два или даже три из вышеназванных способов влияния на возбудимость нейрональных мембран гиперактивированных нейронов. Анальгетический эффект противоэпилептических препаратов, осуществляющих преимущественно блокаду потенциалзависимых натриевых каналов (карбамазепин, габапентин, пре-габалин), достигается торможением эктопических разрядов, возникающих в поврежденном нерве, и снижением возбудимости центральных нейронов.

Стратегическая цель лечения при хронической боли состоит не столько в купировании боли, сколько в постепенном увеличении двигательных возможностей больного. Больному необходимо проводить мероприятия по снижению массы тела, лечебную гимнастику, массаж. Достаточно интенсивные и длительные упражнения (ЛФК), увеличивающие силу мышц и общую выносливость, благоприятно влияют на устранение болевых проявлений и восстановление функциональных способностей при хронической боли в поясничной области. В то же время занятия ЛФК не уменьшают количества дней нетрудоспособности и увольнений с места работы у больных с хронической поясничной болью. Ношение адекватно подобранных ортопедических корсетов должно быть дозировано по времени - ориентировочно до 8 ч в сутки. Ортопедические корсеты следует носить при физических нагрузках и ходьбе; их

использование обычно нравится и вызывает уверенность у пациентов. Однако обязательным условием для ношения ортопедических корсетов является параллельное укрепление мышечного корсета у пациентов.

25.1.6.4. РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ТРУДОСПОСОБНОСТИ

Реабилитация направлена на восстановление трудоспособности и активности в повседневной жизни и представляет собой неотъемлемый элемент лечения. Реабилитационные мероприятия необходимо подбирать индивидуально. К профессиональной деятельности возвращаются порядка 50% больных, временно освобожденных от работы в течение 6 мес, и только 10-20% больных, чей период нетрудоспособности продолжается 1 год. Снижение физической нагрузки на работе способствует сохранению трудоспособности и помогает больному справляться со своими задачами.

25.1.6.5. ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ АМБУЛАТОРНОГО ПАЦИЕНТА

1. Отказ от использования наркотических анальгетиков и психотропных медикаментозных средств (необходимость сохранения способности пациента к самостоятельному передвижению и управлению автомобилем).
2. Диагностика и выбор метода лечения в сжатые временные сроки, ограниченные временем амбулаторного приема.

3. Желательное значительное снижение боли у пациента уже после первого посещения специалиста.

25.1.7. Немедикаментозные методы лечения осложнений остеохондроза позвоночника

К немедикаментозному лечению обычно относят лечение режимом, рефлексотерапию, мануальную терапию, физиотерапию, гидротерапию, грязелечение, ЛФК, массаж. Определенное значение имеет ортопедическая коррекция - ношение ортезов (лечебного воротника, корсетов).

Рефлексотерапия - система оказания лечебной помощи, основанная на принципах рефлексологии, осуществляемая посредством различного воздействия на ткани организма, контролируемая и реализуемая через ЦНС. За последние годы возрос интерес к рефлексотерапии. Это обусловлено, с одной стороны, объективизацией результатов рефлексотерапии благодаря современным нейрофизиологическим, биохимическим, биофизическим и иммунологическим методам исследования; с другой стороны, теми широкими возможностями, которые предоставляют новейшие медицинские технологии на сегодняшний день. Именно развитие медицинской техники, усовершенствование физиотерапевтической аппаратуры, внедрение новых

методических разработок дали мощный импульс развитию рефлексотерапии. При целенаправленном воздействии на определенную комбинацию точек: специально подобранную «рецептуру» в зависимости от патологии, симптома и синдрома у конкретного пациента методами рефлексотерапии запускается ответная реакция организма (рефлекторный ответ, опосредованный через различные отделы нервной системы) на наносимое раздражение, что и является ключевым механизмом в лечении данной методикой.

Значение метода не ограничивается обезболивающим эффектом, в частности, акупунктура через различные отделы нервной системы оказывает как непосредственно рефлекторное, так и рефлекторно-гуморальное влияние (особенно через эндорфины, через другие межклеточные связи) на тонус кровеносных сосудов и поперечнополосатых мышц.
Массаж обычно постепенно включается в процесс комплексного лечения в подострой стадии осложнений остеохондроза позвоночника. Он проводится с целью повышения функциональных возможностей нервно-мышечного аппарата, улучшения регуляции мышечного тонуса. Не рекомендуется проводить массаж в зоне проекции двигательного сегмента, пострадавшего в связи с осложнением остеохондроза позвоночника. В последние годы в связи с появлением нового оборудования применяются разные виды аппаратного массажа - вибромассаж, вакуумный, глубокий осцилляционный массаж в электростатическом поле.

Из физиотерапевтических методов чаще других применяется фонофорез или электрофорез с растворами анальгетиков (метамизол, прокаин, лидока-ин и пр.) на паравертебральную область, а также сунусоидальные модулированные токи, импульсные токи низкой частоты (амплипульстерапия, диадина-мические токи). При доминирующих клинических проявлениях спондилоартроза целесообразны: УФО, индуктотермия, воздействие переменным магнитным током; УВЧ в слабом тепловом режиме. При снижении выраженности болевого синдрома, наряду с массажем, подключаются лечебная гимнастика, методы рефлексотерапии. Эти методы наиболее широко применяются в подостром периоде.

При подборе средств физиотерапии следует принимать во внимание стадию патологического процесса. В острой стадии заболевания тепло и другие факторы могут усилить нежелательную на данном этапе гиперемию тканей эпидурального пространства.

В комплексном лечении дорсопатий наряду с вытяжением, массажем, физио- и медикаментозным лечением значительное место занимает ЛФК, основной задачей которой является создание мышечного корсета шеи и туловища, способного разгрузить передний отдел позвоночника (уменьшить нагрузку на МПД).

Рациональная ЛФК включает упражнения профилактические, лечебные и реабилитационные. Она оказывает значительное физиологическое воздействие на нейрогуморальные функции и одновременно на морфологический субстрат болезни. Регулярные занятия ЛФК повышают соотношение вес/длина тела, укрепляют соединение костей с фиброзными тканями, другие структуры мезодермального происхождения.

ЛФК раскрывает сущность резервных возможностей восстановления функции не только за счет улучшения кровообращения и химизма мышц, но и в связи с рациональной перестройки самого движения. Одно и то же по геометрическому рисунку движение может быть осуществлено за счет разных рефлекторных дуг и корковых механизмов, которые реализуются как с участием афферентных нервных структур, начинающихся от периферических рецепторов, так и через посредство словесных инструкций.

Среди различных рецепторных полей, влияющих на характер паравертебральных мышц, особую роль играют проприрецепторы. От них нервные импульсы направляют не только по пути «рецепция-моторика» (собственный рефлекс), но и по пути «моторная рецепция - висцеральная деятельность». Эти механизмы определяют во многом физическую и тоническую деятельность паравертебральных мышц и мускулатуры конечностей. Кроме того, физические упражнения нормализуют сосудистый тонус и дистальную гипотермию в пораженной конечности. При значительных клинических проявлениях, когда гиподинамия и снижение гравитационного влияния (постельный режим) весьма выраженны и продолжительны, целесообразнее упражнения со статическим напряжением мышц ног. Статические упражнения, вызывая массивную проприоцептивную импульса-цию, активно повышают возбудимость двигательных, тонических и сосудистых центров, положительно влияют на действие гравитации. Амплитуда нервных потенциалов при дистрофии мышц во время активных движений снижена, но она может быть достаточной при их синергической деятельности. При подборе таких движений надо лишь учитывать, что упражнения с вовлечением отдаленных мышц, включающихся в синкинезии, должны проводиться в умеренном темпе. Отсюда оправданы рекомендации чередовать статические нагрузки с расслаблением - «релаксирующе-мобилизующий прием», постизометрическая релаксация: приемы статического напряжения (против сопротивления) по 7-8 с, всего 5-6 раз за одно занятие.

Проводить ЛФК следует, соблюдая следующие основные правила: системность и последовательность воздействия упражнений, включая распределение нагрузки на различные мышечные группы; постепенность в повышении и снижении нагрузок и их продолжительности (сначала - 10-15 мин, затем - до 40 мин), регулярность (несколько раз в день), нарастание дозы упражнения на протяжении процедуры и курса (с

максимумом нагрузки в середине процедуры) с повторением каждого упражнения 4-6 раз.

Пожилой возраст, ожирение, слабое развитие мускулатуры, то есть все, что указывает на недостаточную пластичность мышц и нервной системы, говорят лишь о предстоящих трудностях, о необходимом упорстве при проведении лечебной гимнастики, но не являются противопоказанием к ней.

В остром периоде дорсопатии показаны лишь глубокие дыхательные движения, повторяемые несколько раз в день. Через сутки или двое можно начинать упражнения в постели, в положении лежа. Одновременно проводят элементарные упражнения: сгибание ног, приподнимание и поворот таза. Исходные положения для выполнения процедуры: лежа на спине, на боку, лучше всего - пребывание на четвереньках, так как позвоночник в последнем случае находится в горизонтальном положении, а плечевой и тазовый пояса - на одном уровне. Позвоночник при этом прогибается умеренно, когда плечевой пояс опущен до прямого угла в локтевых суставах, и более глубоко, если он опущен максимально до предельного сгибания рук в локтевых суставах. В этих положениях выполняют такие действия, как откидывание таза назад, движения ногой поочередно в разных направлениях, а также - ползание.

Для каждого из отделов позвоночника существует свой комплекс упражнений, однако есть определенные требования и рекомендации, которые стоит соблюдать в любом случае.

1. Если имеется смещение грыжи МПД, в процессе ЛФК требуется осторожность в подборе назначаемых упражнений.

2. Все упражнения должны выполняться медленно, без резких движений.

3. Нагрузка увеличивается постепенно.

4. Движение выполняется до появления умеренных болевых ощущений.

5. Упражнения рекомендуется выполнять в положении лежа, это уменьшает нагрузку на МПД.

6. Упражнения должны развивать мышцы без существенной нагрузки на МПД.

25.1.7.1. ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ ОСТЕОХОНДРОЗА ПОЗВОНОЧНИКА В ОСТРОЙ СТАДИИ

При подборе физических упражнений для занятий ЛФК при осложнениях остеохондроза позвоночника в острой стадии заболевания необходимо соблюдение следующих условий.

А. Упражнения следует выполнять в исходных положениях, которые создают полную разгрузку позвоночника: лежа на спине, лежа на животе, лежа на боку и стоя на

четвереньках. В этих случаях давление внутри межпозвоночных дисков пораженного участка снижается как минимум вдвое по сравнению с тем, какое имеет место при вертикальном положении туловища.

Б. Уже на самых ранних стадиях заболевания необходимы физические упражнения для максимально возможного расслабления мышц конечностей и туловища. Это существенно снижает раздражение нервных структур, непосредственно прилегающих к грыже межпозвоночного диска.

В. В острой стадии заболевания для предотвращения усиления имеющейся боли противопоказаны все упражнения, связанные с разгибанием позвоночника в поясничном отделе: они вызывают резкое усиление давления на задние отделы фиброзного кольца пострадавшего МПД и заднюю продольную связку, где находится множество нервных окончаний, а также непосредственно на спинномозговые нервы.

Г. Противопоказаны и все виды упражнений, связанные с наклонами туловища вперед более чем на 15-20°. При таких наклонах не только происходит значительное растяжение тканей и мышц поясничной области и повышается внутридиско-вое давление, но может произойти и смещение самого диска. Упражнения такого рода не рекомендуется применять даже в периоды улучшения, если они не имеют стойкого характера. При осложнениях остеохондроза позвоночника практически всегда заметный терапевтический эффект оказывают те виды упражнений, которые направлены на вытяжение позвоночника по его оси. При этом увеличиваются межпозвоночные промежутки и диаметр межпозвонковых отверстий, что существенно снижает степень давления на спинномозговые нервы и сопровождающие их сосуды.
Одним из наиболее частых клинических проявлений патологического процесса является возникновение функциональных блоков. Так называется обратимое (преходящее) ограничение подвижности отдельных межпозвоночных сочленений, которое вызывается рефлекторным болевым спазмом мышц, окружающих сочленения. С возникновением таких функциональных блоков связано развитие и другого, не менее важного биомеханического проявления - локальной патологически увеличенной подвижности прилегающих (выше или ниже возникшего блока) двигательных сегментов позвоночника, что сопровождается увеличением амплитуд их движений в разных направлениях. Это - компенсаторный, защитный механизм. Таким образом, проявляется стремление сохранения, если не нормального, то хотя бы максимально возможного объема движений в позвоночнике. Длительное существование блока в одном позвонковом двигательном сегменте может привести к его нестабильности. Любые активные движения, направленные на увеличение мобильности в пораженном отделе позвоночника, строго противопоказаны. Они лишь еще в большей степени травмируют МПД, одновременно усиливая раздражение относящихся к нему нервных структур. Для стабилизации пораженного отдела

позвоночника успешно используются физические упражнения статического характера. Большинство из них направлено на укрепление мышц туловища, тазового пояса и конечностей. Такие упражнения необходимо проводить по определенной схеме, суть которой в том, что начинать следует с небольших временных интервалов (экспозиция не более 2-3 с). Затем продолжительность упражнений плавно увеличивают.

25.1.7.2. ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА В ПОДОСТРОЙ СТАДИИ ОСЛОЖНЕНИЙОСТЕОХОНДРОЗА И ПРИ РЕМИССИИ

Первый комплекс лечебной физической культуры

Этот комплекс упражнений следует выполнять в подострой стадии осложнений остеопороза позвоночника, если позволяет самочувствие, 2 раза в день, повторяя каждое упражнение по 8-10 раз, в щадящем исходном положении - лежа на спине, чтобы полностью устранить вертикальную осевую нагрузку на позвоночный столб. Некоторые движения нужно делать, подложив под ноги большую диванную подушку или валик.

1. Сгибание и разгибание стопы, одновременно сжимая в кулак и распрямляя пальцы рук.

2. Левая нога согнута в колене. Сгибание и разгибание в колене правой ноги, скользя пяткой по кровати или полу. То же, поменяв положение ног.

3. Поочередное поднятие рук.

4. Левую ногу согнуть в колене, затем правую ногу отвести в сторону. То же, поменяв положение ног.

5. Описывать круги согнутыми в локтях руками.

6. Согнуть ноги в коленях. Подтягивать к животу поочередно левое и правое колено (ходьба лежа).

7. Сгибание рук до прикосновение пальцев к над-плечьям.

8. Ноги согнуть в коленях. Отводить в стороны сначала одно, потом другое колено.

9. Глубокий вдох и одновременное поднятие рук. При выдохе охватить колено руками и подтягивать к животу, при этом глубокий выдох. То же, сочетая с подтягиванием к животу другой ноги.

10. Выполнение стопами круговых движений.

11. Ноги на валике. Диафрагмальное дыхание - 3-5 вдохов и выдохов, поднимая грудь, живот неподвижен.

12. Приподнять таз, опираясь на вытянутые вдоль туловища руки и грудной отдел позвоночника.

13. Согнуть ноги в коленях, ладони сложить на затылке. Приподнятие головы сочетать с напряжением мышц брюшного пресса.

14. Напряжение и расслабление ягодичных мышц в течение 4-6 с.

15. Ноги согнуть в коленях. Руки поднять вверх, при этом глубокий вдох, затем руками охватить колени, приподнимая корпус тела и подягивая его вперед, при этом глубокий выдох.

16. Согнуть ногу в колене. Распрямите ее, опираясь стопой об пол. То же - другой ногой.

17. Предыдущее упражнение произвести двумя ногами одновременно.

18. Приподнять таз, напрягая мышцы брюшного пресса и ягодиц.

19. Два предыдущих упражнение произвести, стоя на четвереньках.

20. Присесть на пятки, не отрывая рук от пола; выгнуть спину, затем вернуться в исходное положение, не прогибаясь.

Второй комплекс лечебной физической культуры

Второй комплекс можно проводить в полном объеме через 1-2 нед после обострения процесса. Он поможет подготовится к переходу к нормальной жизни. Упражнения выполняются лежа на спине и стоя на четвереньках - это наиболее физиологичное на этапе выздоровления исходное положение. При нем, так же как и при положении «лежа», исключается вертикальная осевая нагрузка на позвоночник, максимально разгружены пораженный двигательный сегмент и мышцы; двигательная нагрузка на соседние позвонки распределяется равномерно. Кстати, именно поэтому у передвигающихся на четырех лапах животных никогда не бывает остеохондроза. Знакомые по I комплексу упражнения выполняйте с большей амплитудой, более энергично. Подушка или валик больше не понадобятся. Упражнения №1-10 выполняются лежа на спине.

• Сгибание и разгибание поочередно стоп (10 раз).

• Сгибайте и разгибайте поочередно ноги в коленных суставах (10 раз).

• Поднять сначала одну, затем другую руку, подтягиваясь при этом (5-7 раз).

• Выполнить упражнение 4 из первого комплекса (5-7 раз).

• Повторите упражнение 5 из первого комплекса с выпрямленными ногами (10 раз).

• Левое колено подтянуть к животу. Поднимайте выпрямленную правую ногу вверх. То же - поменяв положение ног (3-7 раз).

• Сделать 12-е упражнение из комплекса (10 раз).

• Ноги согнуть в коленях, руки сложить на животе. Приподняв голову и плечи, задержаться в этом положении на 2-4 с (5 раз).

• Вытянув ноги, напрягать и расслаблять ягодичные мышцы в течение 6-7 с.

• Ноги согнуть в коленях и, обхватив их руками, подтянуть к животу (5-7 раз).

Следующие упражнения выполняйте стоя на четвереньках.

1. Сесть на пятки, не отрывая рук от пола, как в упражнении 19 первого комплекса (10 раз).
2. Развести ноги в стороны. Повернуть туловище влево, отводя в сторону левую руку. То же в другую сторону (5 раз).

3. Выгнуть спину, повторяя упражнение 20 первого комплекса (5-7 раз).

4. Правую руку вытянуть вперед, правую ногу отвести назад, не поднимая высоко. То же левыми рукой и ногой (5-7 раз).

5. Ноги развести в стороны. Коленом правой ноги попытаться коснуться локтя левой руки. То же, поменяв симметрично, сделать с другой стороны (5 раз).

6. Не отрывая рук от пола, сесть на приподнятую левую пятку и одновременно отвести правую ногу назад («полушпагат»). То же другой ногой (5 раз).

7. Упражнения 17-20 выполнять лежа лицом вниз, подложив под живот валик.

8. Руками подпереть подбородок. Приподнять правую ногу от пола и удерживать ее на весу 4-5 с. То же левой ногой (5 раз).

9. Опираясь на разведенные в стороны руки, приподнять голову и плечи и сохранять эту позу 4-5 с (5 раз).

10. Согнутые в локтях руки сложить под подбородком. Отводить сначала одну, затем другую ногу строго в сторону (7-10 раз).

11. Сгибание ног в коленях поочередно (5-7 раз).

Третий комплекс лечебной физической культуры (в период ремиссии)

Некоторые эффективные упражнения «перекочевали» в этот комплекс из предыдущих, но они могут выполняться с большей амплитудой движений, ежедневно по утрам.

Исходное положение для упражнений 1-5 - лежа на спине, ноги согнуты в коленях.

1. Распрямить ногу в колене, надавливая стопой на пол. То же другой ногой (8-10 раз).

2. Прямые руки поднять вверх за голову, при этом - вдох. Обхватить колено руками и прижать к груди - выдох. То же другой ногой (5 раз).

3. Приподнять таз, как в упражнении 12 первого комплекса (10-12 раз).

4. Руки сложить на груди. Приподнимать голову, напрягая мышцы брюшного пресса (5-7 раз).
5. Сгибайте и разгибайте поочередно ноги в коленях (по 10 раз).

6. Ноги согните в коленях и, обхватив их руками, подтяните к животу (5-7 раз).

7. Сесть на пятки, не отрывая рук от пола, как в упражнении 19 первого комплекса (10 раз).

8. Развести ноги в стороны. Развернуть туловище влево, отводя в сторону левую руку. То же в другую сторону (5 раз).

9. Выгнуть спину, повторяя упражнение 20 первого комплекса (5-7 раз).

10. Правую руку вытянуть вперед, правую ногу отвести назад, не поднимая высоко. То же левыми рукой и ногой (5-7 раз).

11. Согнутые в локтях руки сложить под подбородком. Отводить сначала одну, затем другую ногу строго в сторону (7-10 раз).

12. Сгибать ноги в коленях (5-7 раз).

13. Лежа на спине. Руки и согнутые в коленях ноги развести в стороны. Развернув туловище вправо, соединить руки перед собой. То же в другую сторону (8-10 раз).

14. Лежа на правом боку, подтягивать согнутые в коленях ноги к животу. То же, повернувшись на левый бок (10 раз).

15. Стоя прямо, ладонями обхватить поясницу. Втянуть живот, зафиксировать это положение на 8-10 с (5 раз).

16. Стоя в 1-2 шагах от перекладины, расположенной на уровне груди, и держась за нее руками, наклоняться вперед. Почувствовать, как растягиваются мышцы спины (8-10 раз).

17. Пациент висит на перекладине, встав к ней лицом. Разворачивает таз «влево-вправо», слегка согнув ноги в коленях (5-8 раз).

18. Стоя на коленях, переступать руками по полу, разводя их в стороны и наклоняя туловище то влево, то вправо (5 раз).

19. Не отрывая рук от опоры, сесть сначала на левое, а затем на правое бедро (5 раз).

20. Повторить упражнение 6 из второго комплекса.

21. Комплекс упражнений закончить расслаблением: полежать спокойно 5 мин на спине, не напрягая мышцы, подложив под ноги валик. Наслаждаться покоем и постараться при этом ни о чем не думать.

25.1.7.3. ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ ОСТЕОХОНДРОЗА ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

1. Лечь на спину, ноги выпрямить. Одну руку положить на грудь, другую - на живот. Неглубоко вдохнуть, напрячь мышцы. Выдохнуть и расслабиться. Повторить это 5 раз.

2. Лежать на спине, ноги выпрямлены, руки вдоль тела. Ноги согнуть в коленях и обхватить их руками, потом подтянуть к животу. Поднять голову и коснуться лбом колен. Плавно вернуть их в исходную позицию. Повторить 4-5 раз.

3. Лежа на спине, согнуть ноги в коленях, руки развести в стороны. Поворачивать туловище вправо и влево. В каждую сторону поворачиваться 4-5 раз.

4. Лежа на спине с согнутыми в коленях ногами, ухватиться руками за край дивана или спинку кровати. Медленно поднимать туловище, стараясь доставать ступнями ног кисти рук. Повторить упражнение 4-5 раз.

5. В положении лежа на животе. Лечь на живот с выпрямленными ногами, при этом руки лежат вдоль тела. Опираясь на ноги, живот и нижнюю часть тела, поднимать голову и плечи. Повторить 4-5 раз.

6. Лежа на полу, разведите руки в стороны. Слегка поворачивая туловище влево, достаньте правой рукой левую ладонь. Сделайте то же самое в другую сторону. Повторяйте 5-6 раз.

7. Встать между двумя стульями. Ноги вместе, руками взяться за спинки стульев. Приподняться на носках и делать вращения тазом то в одну, то в другую сторону. Повторить 4-5 раз.

25.1.7.4. ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА ДЛЯ МЫШЦ ШЕИ ПРИ НОШЕНИИ ВОРОТНИКА ШАНЦА

Для тех, кто вынужден подолгу находиться в воротнике Шанца, полезны упражнения на сопротивление, укрепляющие мышцы шеи. Воротник при их выполнении можно не снимать.

1. Исходное положение - сидя на стуле или стоя. Легко надавив ладонью на висок с одноименной стороны, попытаться преодолеть усилием мышц шеи постепенно возрастающее давление, оказываемое рукой. Наращивание усилия продолжается до ощущения дискомфорта в шее. Выполнить упражнение в обе стороны по 2-3 раза с последующим максимальным расслаблением мышц.
2. Исходное положение то же. Приставить обе ладони ко лбу, попытаться преодолеть усилием мышц шеи постепенно возрастающее давление, оказываемое рукой, в течение 3-5 с. Расслабить мышцы.

3. Исходное положение - сидя на стуле или стоя. Обхватить одной рукой затылок, в течение нескольких секунд рука давит на затылок, затылок - на руку.

4. Сидя на стуле или стоя. Медленные повороты головы влево и вправо в допускаемых воротником пределах.

Упражнения, тренирующие мышцы шеи, должны выполняться в общей сложности по 7-10 мин, повторять их каждый час нахождения в воротнике.

25.1.7.5. ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ ОСТЕОХОНДРОЗА ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

1. В позе на четвереньках прогните спину, насколько это возможно, и оставайтесь в этом положении 2-3 с. Голову держите прямо. Повторите 5-7 раз.

2. Лежа на животе и упираясь руками в пол, сильно прогнитесь назад, стремясь оторвать туловище от пола.

3. Лежа на спине, руки расположены вдоль тела. Прогнитесь в грудном отделе позвоночника и поднимайте вверх голову и ноги. Повторите 5-6 раз.

4. Сесть на пол. Левая нога лежит на полу. Согните ее в колене, сложите и отведите в сторону правого бедра. Правую ногу следует перекинуть через левую, согнуть в колене, поставить рядом с коленом левой ноги; держитесь левой рукой за ее большой палец. Правая рука заведена за спину.

25.1.7.6. ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА ДЛЯ МЫШЦ ЖИВОТА ПРИ НОШЕНИИ КОРСЕТА

Целесообразным средством для поддержания нормального тонуса мышц живота является выполнение упражнений, описанных ниже. Разумеется, разрешение на физические занятия в конкретный период заболевания дает врач. Но мы рассматриваем примеры, где нет абсолютных показаний к ношению фиксаторов и, следовательно, серьезных ограничений для гимнастических упражнений, как это бывает в реабилитационный период после травмы, операции. Подобная практика тренировок хороша для людей, чей труд связан с длительным пребыванием в положении сидя. Корсет при этом можно не снимать.

1. Напряжение и расслабление мышц брюшного пресса. Выполнить несколько раз.

2. Из позиции - сидя на стуле наклонить корпус немного назад, задержаться в этом положении на несколько секунд, выпрямиться.

3. Из позиции - сидя на стуле наклонить туловище назад и одновременно влево, зафиксировать на несколько секунд, выпрямиться. Наклонить туловище назад и одновременно вправо, также задержаться в этом положении и выпрямиться.

4. Исходное положение - сидя на стуле, выпрямленные ноги вытянуть перед собой. Сделать «уголок», подержать 5 с. Опустить ноги, расслабиться. Повторить 2-3 раза.

Этот несложный комплекс ЛФК займет пару минут. Если его выполнять 2-3 раза в течение каждого часа пребывания в корсете, то результат оправдает ожидание.

25.1.7.7. МАНУАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ ОСТЕОХОНДРОЗА ПОЗВОНОЧНИКА

Мануальная терапия с давних пор занимает определенное место среди методов терапевтического воздействия при осложнении остеохондроза позвоночника. Она направлена на устранение блоков дугоотростча-тых суставов, мышечного спазма, исправление патологических деформаций позвоночника. Мануальную терапию обычно проводят на фоне медикаментозного лечения. Результат мануальной терапии во многом определяется пониманием исполнителем сущности имеющейся у пациента патологии и степенью его квалификации.

Противопоказания для проведения мануальной терапии при осложнениях остеохондроза позвоночника

Противопоказаниями для проведения мануальной терапии являются:

• интенсивная боль;

• врожденные выраженные аномалии позвоночника и спинного мозга;

• грыжа МПД шейного и поясничного отделов позвоночника;

• секвестрированная грыжа МПД;

• другие патологические процессы, уменьшающие прочность позвоночного столба (тяжелый остеопороз, опухоли, инфекционные заболевания);
• переломы или вывихи позвонков, органические суставные блоки;

• компрессия спинного мозга или конского хвоста;

• гипермобильность, нестабильность позвоночных сегментов;

• спондилолистез;

• выраженный спондилоартроз; спондилез;

• недавняя травма позвоночника;

• геморрагические синдромы.

Противопоказаниями к мануальной терапии являются также воспалительные процессы и опухоли позвоночника, внутрипозвоночные новообразования и местные дисциркуляторные расстройства, в частности, в бассейне позвоночных артерий. Относительными противопоказаниями для проведения мануальной терапии являются

остеопороз, а также психологическая настроенность пациента против лечения этим методом. У беременных возможны лишь мягкие технические приемы мануальной терапии.

Основными причинами развития побочных явлений и осложнений мануальной терапии являются неполное обследование больного, ошибочный диагноз и недостаточная квалификация мануального терапевта. Врач, имеющий недостаточную подготовку по вертеброневрологии, не должен заниматься мануальной терапией.

25.1.8. Хирургические методы лечения дегенеративных заболеваний позвоночника

Н.А. Коновалов, А.О. Туща, А.В. Козлов

Дегенеративные заболевания позвоночника встречаются у подавляющего большинства взрослых жителей развитых стран. Факт выявления такой патологии, в том числе грыжи межпозвонкового диска, требует сопоставления с клинической картиной и сам по себе не является показанием к операции. Наиболее характерное проявление - боль в спине и/или по ходу соответствующего корешка - к 6-й неделе с момента появления самостоятельно регрессирует у 85% больных. Большинство пациентов с дегенеративными изменениями позвоночника обходятся без хирургических вмешательств. Абсолютным показанием к операции являются миелопатия, нерегресси-рующие нарушения движений и функции тазовых органов. В случае клинических проявлений в виде болевого синдрома и незначительного неврологического дефицита рекомендована выжидательная тактика: консервативное лечение в течение не менее 5-8 нед, и лишь при сохранении болей в течение указанного периода следует рассматривать вопрос о возможности хирургического лечения дегенеративного заболевания позвоночника. При болевом синдроме, требующем назначения наркотических анальгетиков, решение принимают ранее. Основными способами хирургического лечения являются следующие (начиная с менее инвазивных).
Перкутанная дискэктомия, или нуклеопластика (рис. 25.1, см. цв. вклейку), показана при небольших грыжах диска без разрыва фиброзного кольца и задней продольной связки. Паравертебрально под рент-генотелевизионным контролем в диск устанавливают специальную канюлю, через которую с помощью лазера или электрода холодной плазмы разрушают (выпаривают) часть пульпозного ядра, снижая тем самым внутридисковое давление. Под воздействием силы натяжения фиброзного кольца и задней продольной связки грыжевое выпячивание диска уменьшается. Такая операция малоинвазивна и проводится амбу-латорно. Нуклеопластика бывает показана в 10-15% случаев грыж дисков, может применяться как на поясничном, так и на шейном уровнях.Перкутанное эндоскопическое удаление грыжи межпозвонкового диска. Под рентгеновским контролем рабочий тубус с эндоскопом позиционируют трансфораминально или интраламинарно, и через него удаляют грыжу диска.

Микрохирургическое интраламинарное удаление грыжи диска (рис. 25.2). Производят разрез кожи 2 см по средней линии спины в зоне проекции пораженного диска, резецируют желтую связку и минимальную часть костных структур, выявляют и удаляют компри-мирующие нервные структуры факторы.

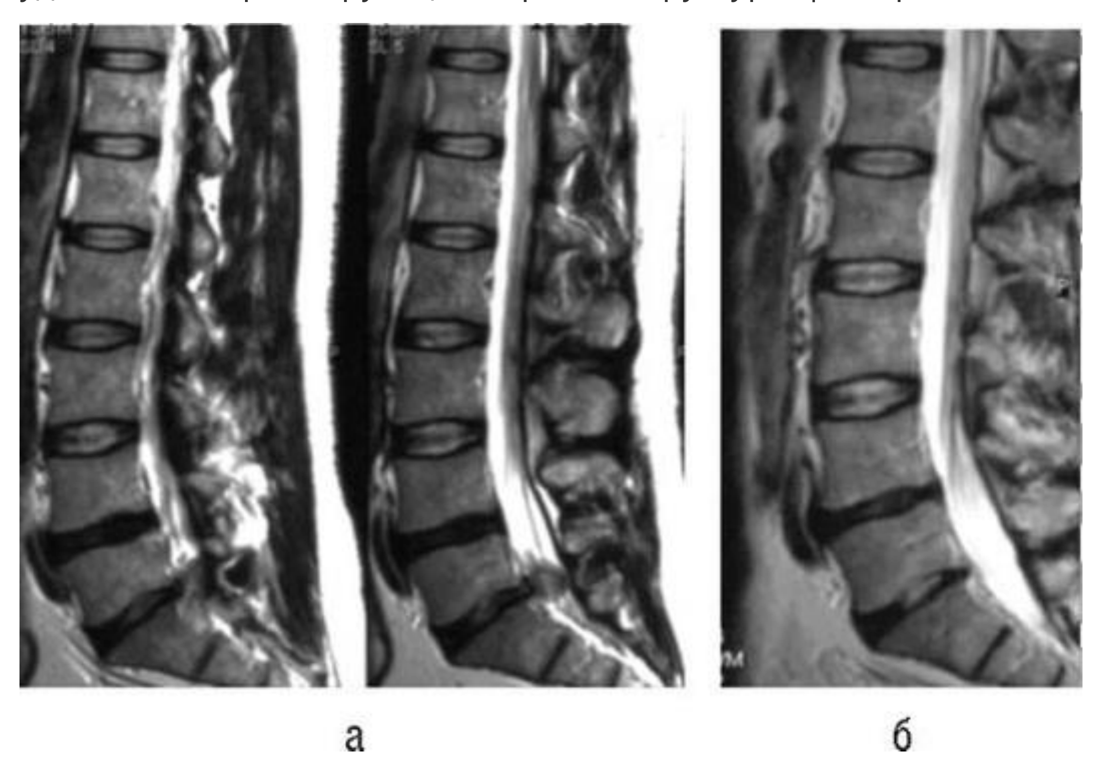


Рис. 25.2. Микрохирургическая дискэктомия, магнитно-резонансная томография, Т2-взвешенное изображение: а - до операции; б - после операции

Стабилизирующие операции на позвоночнике, помимо грыжи диска, показаны при нестабильности позвоночного сегмента либо спондилолистеза. Такие методики предусматривают, кроме устранения компрессии корешка и/или дурального мешка, формирование костного межтелового блока и транс-педикулярной стабилизации. Достигается это путем установки в пораженный диск межтеловых и костного трансплантатов с дополнительной транспеди-кулярной стабилизацией, осуществляемой специальными винтами и стержнями, соединяемыми между собой (рис. 25.3).

При *патологии шейных дисков* операцию обычно проводят из переднего доступа. После удаления диска устанавливают межтеловый имплантат, обеспечивающий стабильность сегмента. В некоторых случаях межтеловый имплантат комбинируется с передней фиксирующей пластиной. Протезирование межпозвонкового диска. Протез представляет собой металлопластиковую, металлокерамическую или металлическую конструкцию, которая устанавливается на место полностью удаленного межпозвонкового диска, внедряется в тела позвонков и обеспечивает подвижность в оперированном сегменте позвоночника (рис. 25.4, см. цв. вклейку). Операцию как на шейном, так и на поясничном уровнях осуществляют из переднего доступа. Протезирование диска уменьшает вероятность ускорения дегенеративного процесса в

выше- и нижележащих дисках, поэтому оно особенно целесообразно у пациентов молодого возраста. При фасеточном синдроме (спондилоартрозе) выполняют дерецепцию межпозвонковых (фасеточных) суставов - разрушение иннервирующих их мелких нервных ветвей (рис. 25.5, см. цв. вклейку) с помощью вводимого под рентгенотелевизионным контролем радиочастотного электрода. При стенозе позвоночного канала, вызывающем соответствующие клинические симптомы, осуществляют декомпрессию канала. Выполняют либо широкую ламинэктомию, либо костно-сберегающие декомпримирующие. При развитии ятрогенной нестабильности при декомпрессии нервных структур операцию дополняют межтеловой и транспедикулярной стабилизацией межпозвонкового сегмента.

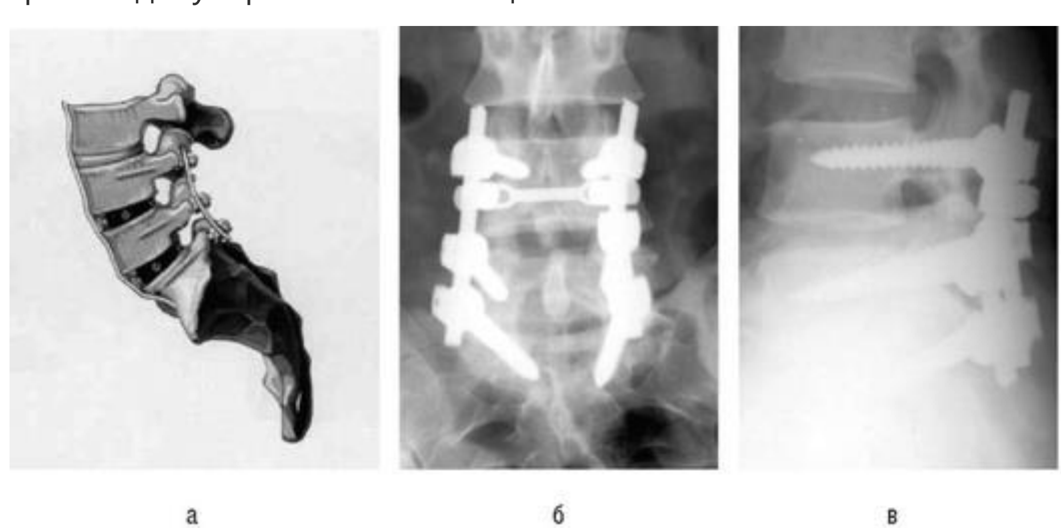


Рис. 25.3. Стабилизация позвоночника (а - принцип): межпозвонковые диски L_{IV}-L_{V} и удалены; в межпозвонковые пространства установлены костныетрансплантаты из гребня подвздошной кости; неподвижность оперированныхсегментов до формирования костного блока обеспечена имплантацией транспедикулярной стабилизирующей системы; б, в - спондилограммы в прямой ибоко-вой проекциях после транспедикулярной стабилизации

Если правильно определены показания к операции и ее вид, обычно боли быстро прекращаются. В зависимости от степени сложности операция может проводиться либо амбулаторно (перкутанная дискэктомия), либо больной проводит в стационаре 4-7 сут (стабилизирующие операции, протезирование диска). После операции больным рекомендуют продолжать занятия физкультурой, в первую очередь направленной на укрепление паравертебральных мышц, контроль массы тела. Пациенту объясняют нежелательность значительных нагрузок на позвоночник в согнутом положении. Другие специфические рекомендации при отсутствии или минимальной выраженности болевого синдрома не требуются.

Синдром оперированного позвоночника [failed-back (surgery) syndrome]. Этим термином обозначают неэффективность хирургического лечения болевого синдрома, обусловленного дегенеративным заболеванием позвоночника. Частота таких неудач -

около 10%. Если исключить относительно редкие диагностические ошибки, например, недооценку клинических данных и удаление выявленной при МРТ грыжи диска при болях, обусловленных патологией тазобедренного сустава, основные причины неудачных операций на позвоночнике можно объединить в 3 группы.

1. Компрессия нервного корешка дегенеративным процессом не устранена, то есть не удалена вызывающая болевой синдром грыжа диска при многоуровневом поражении; грыжа диска удалена не полностью; наступил рецидив грыжи (характерно отсутствие болей в течение нескольких месяцев после операции); грыжа диска появилась на другом уровне.

2. Не устранена нестабильность позвоночника или она появилась.

3. Развились местные процессы, ведущие к компрессии нервного корешка, как непосредственно хирургические осложнения: гематома, воспалительный процесс (дисцит, остеомиелит, лептоменингит), так и рубцово-спаечный процесс в зоне нервного корешка.

ЛЕЧЕНИЕ

При неустраненной или вновь возникшей компрессии нервного корешка наиболее эффективно повторное хирургическое вмешательство, направленное на устранение компрессии. При нестабильности позвоночного сегмента осуществляют стабилизацию сегмента. Обычно эти меры способствуют регрессу неврологической симптоматики. Более сложную и не до конца изученную проблему представляет рубцово-спаечный процесс в зоне операции. Дело в том, что после любой операции формируется рубец, рубцовые изменения на послеоперационных МРТ выявляются у подавляющего большинства больных, перенесших дискэктомию и хорошо себя чувствующих. В случае развития соответствующей симптоматики выполняют операцию по рассечению рубцов - радикулолиз, но у большинства больных эффект такого вмешательства недостаточен. При отсутствии эффекта оптимальный метод лечения стойкого болевого синдрома - имплантация противоболевой системы.

25.2. ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Т.Н. Авакян

Определение. ПНП - множественное поражение периферических нервов, характеризующееся диффузным, относительно симметричным поражением нервных волокон и проявляющееся моторными, сенсорными и вегетативными симптомами.

Коды по МКБ-10. Болезни нервной системы (G00-G99).

G60-G64. Полиневропатии и другие поражения периферической нервной системы.

- G60. Наследственная и идиопатическая невропатия.
- G61. Воспалительная полиневропатия.
- G62. Другие полиневропатии.
- G63*. Полиневропатия при болезнях, классифицированных в других рубриках.
- G64. Другие расстройства периферической нервной системы.

Исключены: невралгия (M79.2), неврит (M79.2), периферический неврит при беременности (O26.8) и радикулит БДУ (M54.1).

25.2.1. Скрининг полиневропатий

Одним из основных методов скрининга острых, подострых и хроническох ПНП - аксонопатий и миелинопатий - является метод ЭНМГ. Метод ЭНМГ позволяет установить уровень, характер и степень поражения периферических нервов.
Так, для **хронической алкогольной ПНП** характерна симметричная сенсорно-моторная дистальная аксонопатия, иногда с признаками вторичной миели-нопатии.

Диагностика **ДПН** включает два аспекта: 1) раннее выявление признаков поражения ПНС у пациентов с уже установленным диагнозом **СД;** 2) диагностика СД и установление его этиологической роли у пациента с клинически явной ПНП. Раннее выявление и адекватная терапия ДПН может уменьшать риск тяжелых осложнений и повышать качество жизни больных.

Скрининг для выявления ДПН у пациентов с СД 1-го типа проводится через 5 лет после выявления заболевания и больным с СД 2-го типа при постановке диагноза, затем ежегодно. В то же время у всех больных СД, независимо от наличия характерных жалоб, целесообразно проводить ежегодный скрининг на ПНП, который должен включать:

- исследование температурной, болевой и тактильной чувствительности;
- исследование чувствительности с помощью монофиламента;

• исследование вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона;

• определение сухожильных рефлексов;

• тщательный осмотр нижних конечностей и стоп.

Скрининг на нефропатию проводят ежегодно с

момента выявления СД 2-го типа. При появлении протеинурии ужесточаются целевые показатели АД (до 120/75 мм рт.ст.).

При **порфирии** - группе наследственных заболеваний, обусловленных повышением содержания промежуточных продуктов порфиринов в крови и тканях, а также присоединением преимущественно моторной ПНП, для подтверждения диагноза определяют концентрацию порфиринов в моче и плазме, активность ферментов, участвующих в синтезе гема. Окончательным этапом диагностики больных, особенно асимптомных носителей порфирии и в фазе ремиссии, является проведение ДНК-анализа.
Наиболее частой причиной вялых парезов является **CIP** (critical illness-polyneuropathie) - ПНП находившихся в критическом состоянии пациентов отделений интенсивной терапии после перенесенного сепсиса и полиорганной недостаточности или в связи с политравмой после длительного нахождения на ИВЛ, которая представляет собой аксональную дегенерацию периферических нервов при отсутствующих воспалительных изменениях. Для подтверждения диагноза наряду с клинической симптоматикой необходимо проведение скрининг-диагностики - ЭНМГ-исследование.

Скриниг-диагностикой у больных **ХВДП** являются иммунологические исследования. Отмечается увеличение уровня определенных групп антиганглиозид-ных аутоантител (асиало-GM! IgM, асиало-GM! IgG, GM1 IgM, GM1 IgG). Положительные антиганглиозидные IgM определяются только в период обострения заболевания; в период ремиссии отмечается повышение ИЛ-4. В качестве **скрининг**-метода для ранней диагностики острых демиелинизирующих **ПНП** используются методы ЭНМГ-исследования - определение скорости проведения по афферентным и эфферентным волокнам периферических нервов.

25.2.2. Классификация

По **этиологическим факторам** выделяем следующие формы ПНП.

• ***Наследственные ПНП:***

◊ ***моторно-сенсорные*** (НМСН I типа - деми-елинизирующий вариант болезни Шарко-Мари-Тута; фенотипический вариант НМСН IA типа - синдром Русси-Леви; НМСН II типа - аксональный вариант болезни Шарко-Мари-Тута; НМСН III типа -

болезнь Дежерина-Сотта; НМСН IV типа - болезнь Рефсума; НМСН V типа - аутосомно-доми-нантный тип наследования, с ранними ПНП и поздним нарастающим спастическим пара-парезом; НМСН VI типа - аутосомно-доми-нантный или аутосомно-рецессивный тип наследования, с ПНП и атрофией зрительного нерва; НМСН VI типа - аутосомно-доминант-ный или аутосомно-рецессивный тип наследования, с пигментной дегенерацией сетчатки, замедлением скоростей проведения импульса по периферическим нервам и сенсорной тугоухостью);

◊ ***сенсорно-вегетативные;***

◊ ***семейная амилоидная;***

◊ ***другие.***

• ***Инфекционные ПНП*** (дифтерийная; при ВИЧ-инфекции, лепре, при клещевом боррелиозе, ветряной оспе, сепсисе и других заболеваниях).

• ***Идиоматические воспалительные пНп***

(синдром Гийена-Баре; острая/подострая иди-опатическая ПНП, подострая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, хроническая воспалительная демиелинизирую-щая полирадикулоневропатия, мультифокаль-ная моторная невропатия, мультифокальная приобретенная сенсомоторная невропатия).

• ***Дисметаболические ПНП*** (диабетическая, ПНП при других эндокринопатиях, при хронических заболеваниях печени, уремическая ПНП, ПНП при других заболеваниях внутренних органов, ПНП в критических состояниях).

• ***ПНП при экзогенных интоксикациях*** (алкогольная ПНП, ПНП при отравлении тяжелыми металлами, ПНП при отравлении промышленными соединениями, лекарственные ПНП).

• ***ПНП при системных заболеваниях*** (ПНП при диффузных заболеваниях соединительной ткани и васкулитах, ПНП при саркоидозе, ПНП при других системных заболеваниях).

• ***ПНП при алиментарной недостаточности*** (ПНП при дефиците тиамина, ПНП при дефиците пиридоксина, ПНП при дефиците никотиновой кислоты, ПНП при дефиците витамина Е, ПНП при дефиците B_{12} и др.).

• ***ПНП при злокачественных новообразованиях*** (паранеопластические синдромы, ПНП при лейкозах и лимфомах).

• ***Диспротеинемические ПНП*** (первичный системный амилоидоз, идиопатическая моно-клональная гаммопатия, множественная миело-мамакроглобулинемия Вальденстрема, криогло-булинемия).

• ***ПНП при порфириях.***

Патогенетическая классификация ПНП.

1. ***Миелинопатии,*** вызванные первичным поражением миелиновых оболочек.

2. ***Аксональные,*** вызванные первичным поражением аксонов.
Клинические проявления аксонопатий и миелино-патий различаются по скорости вовлечения в патологический процесс мышц, по течению процесса, по особенностям вовлечения в процесс двигательных, чувствительных и вегетативных волокон.

Классификация ПНП по характеру распределения поражения:

• дистальное (чаще симметричное) вовлечение конечностей;

• множественная мононевропатия (чаще асимметричное проксимальное поражение);

• ПНП с преимущественным вовлечением верхних конечностей;

• ПНП с преимущественным вовлечением нижних конечностей;

• ПНП с преимущественным вовлечением краниальных нервов;

• множественная мононевропатия;

• симметричная дистальная ПНП.

Классификация ПНП по преобладающим клиническим признакам:

• двигательная (моторная) невропатия;

• чувствительная (сенсорная) невропатия;

• вегетативная невропатия;

• смешанная невропатия.

Классификация ПНП по течению:

• *острые* (симптомы достигают максимальной выраженности в течение нескольких дней или недель);

• *подострые* (симптоматика нарастает в течение нескольких недель, но не более 1,5-2 мес);

• *хронические* (симптомы развиваются на протяжении многих месяцев и лет).

25.2.3. Диагностика

25.2.3.1. ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

• Клинический анализ крови.

• Глюкоза, тест на толерантность к глюкозе.

• Мочевина, креатинин.

• АСЛ, АЛТ, билирубин.

• Исследование уровня гормонов щитовидной железы.

• Электрофорез сыворотки крови, иммуноэлек-трофорез сыворотки/мочи.

• Ревматологические пробы (ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, циркулирующие иммунные комплексы и др.).

• Исследование уровня B_{12}, фолиевой кислоты, тиамина.

• Серологические исследования.
• Токсикологический скрининг.

• Исследование экскреции с мочой порфибилино-гена и аминолевулиновой кислоты.

25.2.3.2. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

• Рентгенография органов грудной клетки, брюшной полости, позвоночника, таза, черепа.

• УЗИ органов брюшной полости.

• Эндоскопическое исследование ЖКТ.

• Радиоизотопная сцинциграфия.

• Электрофизиологические исследования.

• ЭМГ.

• ЭНМГ.

• Генетические исследования.

Основными **электрофизиологическими методами,** позволяющими установить уровень и степень поражения, являются **ЭМГ** и **ЭНМГ-исследования.**

Электродиагностическими признаками демиелини-зации являются замедление скорости проведения импульса по нерву, блокада проводимости. В отличие от этого аксональные невропатии характеризуются редукцией амплитуды вызванных потенциалов нерва при относительной сохранности скорости проведения импульса по нерву.

Биопсия нерва проводится крайне редко: в случае подозрения на наследственные заболевания, злокачественные образования или системные поражения при множественных мононевропатиях. Как правило, берут кусочек икроножного нерва на уровне лодыжки. Исследование спинномозговой жидкости проводится также редко, в основном при острых процессах.

Сегментарные демиелинизации. Первично-демиелинизирующие ПНП, классический вариант: ХВДП, парапротеинемические ПНП и др.

При сегментарной демиелинизации отмечается снижение скорости проведения по периферическим нервам (ЭНМГ-исследование). В норме скорость проведения нервного импульса по периферическим моторным и сенсорным нервам составляет 40-70 м/с на нижних конечностях и 50-80 м/с на верхних конечностях. Наиболее выраженную демиелиниза-цию наблюдают при наследственных ПНП, при которых скорость проведения может составлять 5-20 м/с (синдром Русси-Леви, НМСН Ш, IV типов); при НМСН IA типа скорость проведения на нижних конечностях составляет 25-35 м/с, на руках - 30-38 м/с.

Приобретенные демиелинизирующие ПНП, как правило, характеризуются незначительным снижением скорости проведения (30-40 м/с на нижних конечностях и 40-50 м/с на верхних конечностях).

Демиелинизирующее поражение нерва клинически проявляется развитием мышечной слабости, ранним выпадением сухожильных рефлексов, без развития мышечных атрофий. *Наличие атрофии указывает на дополнительный аксональный компонент*.

Аксональная дегенерация (при большинстве токсических ПНП аксональный тип СГБ, НМСН II типа, дефиците витамина В, алкогольной, уремической ПНП, васкулитах) - страдает главным образом транспортная функция осевого цилиндра, осуществляемая аксоплазматическим током, несущим в направлении от мотонейрона к мышце и обратно ряд биологических субстанций, необходимых для нормального функционирования нервных и мышечных клеток.

При аксональной дегенерации:

• в процесс вовлекаются в первую очередь нервы, содержащие наиболее длинные аксоны;

• изменение трофической функции аксона и аксо-нального транспорта приводит к появлению денервационных изменений в мышце;

• денервация мышечных волокон стимулирует развитие сначала терминального, а затем и коллатерального спрутинга, роста новых термина-лей и реиннервацию мышечных волокон;

• при стимуляционной ЭМГ аксональный тип изменений характеризуется снижением амплитуды М-ответа при относительно сохранной скорости проведения возбуждения;

• клинически поражение аксона двигательного волокна вызывает мышечную слабость в дистальных отделах конечностей и мышечные атрофии.

Сенсорные нарушения:

• гипестезия в виде перчаток и носков (чаще при хронических воспалительных демиелинизирующих ПНП, при дефиците витаминов B_{12} и Е, интоксикации витамином B_6, при паранеопластических ПНП);

Таблица 25.1. Причины множественного поражения нерва

Поражение *vasa nervorum* с ишемией нервов	Васкулиты и диффузные поражения соединительной ткани. Диабетическая микроангиопатия. ВИЧ-инфекция. Множественная эмболизация сосудов нервов
Компрессия нервов	Нейрофиброматоз. Гипотиреоз, акромегалия, наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления. Мигрирующий сенсорный периневрит (синдром Вартенберга)
Инфильтрация нервов	Саркоидоз. Амилоидоз. Лимфогрануломатоз
Аутоиммунное поражение	Мультифокальная моторная невропатия

• боль характерна для диабетической, алкогольной, амилоидной, паранеопластической, токсических ПНП, при васкулитах, нейроборре-лиозе, интоксикации метронидазолом (связана с регенерацией аксональных отростков). При поражении волокон, проводящих глубокую чувствительность, развивается сенситивная (чувствительная) атаксия.

Особенности болевого синдрома при ПНП

• Характерна постоянная жгучая, зудящая, мозжащая или холодящая, реже отмечается более острая пронизывающая, простреливающая, режущая, рвущая, колющая.

• Обычно сопровождается изменением чувствительности и, как правило, локализуется в той же зоне.

• В большинстве случаев боль начинается с наиболее дистальных отделов - подошвенной поверхности стоп, что объясняется опережающим поражением наиболее длинных нервных волокон, затем может распространяться в проксимальном направлении.

• Невропатическая боль, в отличие от ноцицеп-тивной боли, связана не с раздражением болевых рецепторов, передающимся в ЦНС, а с изменением свойств соматосенсорных нервных волокон.

Двигательные нарушения чаще встречаются при СГБ, дифтерийной, свинцовой, паранеопластической, диабетической ПНП, наследственной ПНП Шарко-Мари-Тута.

Вегетативные симптомы

• *Висцеральные симптомы* появляются вследствие развития автономной ПНП (диабетической, порфирийной, амилоидной, алкогольной и других токсических ПНП, а также СГБ).

• *Кардиальные* (ОГ, фиксированный пульс и т.п.).

• *Урогенитальные* (сфинктерные дисфункции, импотенция).

• *Гастроинтестинальные* (нарушение моторики ЖКТ); респираторные нарушения; нарушения потоотделения; нарушения зрачковых реакций; нарушение терморегуляции.

• *Вегетативно-трофические:* деформация ногтей, истончение кожи, образование язв и развитие нейроартропатий Шарко.
• *Вегетативно-вазомоторные симптомы:* изменение температуры кожных покровов кистей и стоп, их отечность, мраморная окраска.

25.2.4. Наследственные полиневропатии

НМСН I (демиелинизирующего) и II (аксонально-го) типов, известные как болезнь Шарко-Мари-Тута, в целом имеют схожую клиническую картину. Дебют в первом-втором десятилетиях жизни. В начале заболевания развивается симметричная слабость перонеаль-ной группы мышц, степпаж, затем постепенно появляются атрофии мышц стоп и голеней («ноги аиста»).

Слабость и атрофии дистальных мышц нижних конечностей приводят к характерному изменению стоп (формирование «полой» или «конской» стопы, изменение стоп по типу фридрейховских). Икроножные мышцы длительно остаются сохранными. Парестезии и вегетативные расстройства не характерны. Болевой синдром редко бывает выражен и чаще всего связан с деформацией стоп и ортопедическими нарушениями.

Проксимальные мышцы остаются практически интактными, благодаря чему больные сохраняют способность к самостоятельному передвижению до конца жизни.

В 100% случаев выпадают ахилловы рефлексы, позже угасают коленные, затем - карпорадиальные рефлексы.

При всех типах **генетически-обусловленных ПНП** наблюдается медленно развивающаяся слабость, атрофия мышц. Снижение чувствительности в дис-тальных отделах конечностей. При невральной ами-отрофии Шарко-Мари-Тута (НМСН I и II типов) и Дежерина-Сотта (НМСН III) слабость и амиотрофии сочетаются. НМСН V протекает с медленно нарастающим спастическим парапарезом; НМСН VI - с атрофией

зрительного нерва; НМСН VII - с пигментным ретинитом, кардиомиопатией и нейросенсорной тугоухостью.

Клиническая картина синдрома Русси-Леви, фенотипический вариант НМСН IA типа, включает арефлексию, атаксию и тремор. Характерна резко выраженная демиелинизация при относительно сохранной функции аксонов. Атрофии затрагивают лишь мышцы стоп, в то время как мышцы голеней остаются относительно сохранными, поэтому для данной формы не характерен степпаж.
В 50% случаев выявляют деформацию стоп по типу фридрейховских (либо высокие своды стоп), слабость дистальных мышц стоп, гипестезию в дистальных отделах нижних конечностей, нарушение суставно-мышеч-ного чувства, отсутствие сухожильных рефлексов.

Течение синдрома более благоприятное, чем НМСН IA типа, протекающей по типу невральной амиотрофии.

Болезнь Рефсума. Аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с накоплением в организме фитановой кислоты. Демиелинизирующая сенсомоторная ПНП.

Мозжечковая атаксия. Пигментная дегенерация сетчатки.

Катаракта. Ихтиоз. Аносмия.

Нейросенсорная тугоухость.

Сколиоз, полая стопа.

Болезнь Фабри. Аутосомно-рецессивное заболевание, сцепленное с X-хромосомой.

Дефект гидроксазилгидролазы и накопление гли-колипида, тригексазида в нервной ткани, стенке кровеносных сосудов, в роговице, в почках. Генерализованная ВПН.

Снижение секреции слезных и слюнных желез. Гипоангидроз. Приступы болей и парестезий в конечностях. ГБ.

Кардиовазоренальный комплекс (АГ, отеки, почечная недостаточность, азотемия).

Кардиомиопатия, нефропатия.

ЖКТ - тошнота, рвота, диарея, боли в животе.

Острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типам.

Остеопороз, асептический некроз головки бедренной кости.

ПНП при порфирии. Острая перемежающаяся порфирия - наследственное аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся периодическими

приступами болей в животе, которые сочетаются с острым развитием ПНП и различными нарушениями со стороны ЦНС.

Приступ провоцируется приемом алкоголя или лекарственных средств, применением наркоза, стрессом. Характерны острое возникновение болей в животе, диареи с развитием через 2-4 сут тетрапареза. В тяжелых случаях возникает поражение бульбарных и дыхательных мышц.
В большинстве случаев приступ проходит бесследно через 1-2 мес.

Распределение сенсорных и моторных нарушений неклассическое (возможно снижение чувствительности в проксимальных отделах; могут оставаться сохранными сухожильные рефлексы).

ДПН. Распространенность ДПН среди пациентов с СД составляет 54% при СД 1-го типа и 45% при СД 2-го типа. Частота бессимптомного течения ДПН среди больных СД достигает 75%. Наиболее существенными механизмами в развитии невропатии являются ишемия и метаболические нарушения в нерве вследствие гипергликемий.

Клинически ДПН может протекать в виде трех вариантов.

Первый вариант. Раннее проявление ПНП: ослабление вибрационной чувствительности и ахилловых рефлексов.

Второй вариант проявляется острым или под-острым поражением отдельных нервов: чаще бедренного, седалищного, локтевого или срединного, а также глазодвигательного, тройничного и отводящего. Отмечается болевой синдром, нарушения чувствительности и парезы мышц, иннервируемых соответствующими нервами.

Третий вариант: резко выраженное поражение многих нервов конечностей с чувствительными нарушениями и парезами, преимущественно в ногах. Боли часто обостряются под влиянием тепла и в покое. Нередко нарушается вегетативная иннервация. Невропатические боли присоединяются через несколько лет после начала ПНП, часто сопровождаются мучительной аллодинией и плохо поддаются лечению. Боли нарастают, становятся невыносимыми, появляются участки кожи, окрашенные в фиолетовый и черный цвет, мумификация гангренизированной ткани. Часто в таких случаях возникает зуд, трофические язвы и явления остеоартропатии сопровождаются деформацией стоп.

Тяжесть клинических симптомов при ДПН находится в прямой зависимости с длительностью заболевания и возрастом пациентов. Поражает любые отделы сенсорных и моторных волокон периферических нервов, а также вегетативную нервную систему.

Течение ДПН обычно имеет прогрессирующий характер. Иногда ей сопутствуют признаки так называемой висцеральной ПНП, которая может обусловить нарушение иннервации внутренних органов. Особенно часто при этом развивается ортостатическая гипотония, нейрогенный мочевой пузырь, импотенция.

Тяжелым осложнением является, чаще у больных старше 50 лет, поражение глазодвигательных нервов, III, IV и VI пары ЧН, что приводит к косоглазию, анизокории, нарушению зрачковых рефлексов на свет, аккомодации и конвергенции.

Наиболее тяжелые проявления соматической ДПН приводят к развитию язвенных поражений нижних конечностей, а автономной ДПН - к высокой смертности больных.

На основании клинического обследования и ЭНМГ-исследования при ДПН можно говорить о:

• хронической аксонально-демиелинизирующей ДПН;

• дистальной сенсомоторной ДПН;

• проксимальной диабетической ДПН;

• острой ДПН;

• вегетативной ДПН.

СД также может способствовать развитию невропатий и туннельных синдромов.

25.2.5. Вегетативная полиневропатия при сахарном диабете

Развивается одновременно с чувствительными расстройствами. Выявляются трофические нарушения кожи голеней, связанные как с поражением вегетативных волокон, так и с микроангиопатией.

Вегетативные нарушения не ограничиваются конечностями - характерно развитие дизавтономии, проявляющейся в недостаточной вегетативной регуляции внутренних органов (снижение вариабельности сердечного ритма, тахикардия, ОГ, импотенция, нарушение работы ЖКТ).

25.2.6. Полиневропатия при инфекционных заболеваниях

ПНП при инфекционных заболеваниях может не только осложнять общие инфекционные болезни, но и возникать как самостоятельное заболевание нервной системы.

В основе таких заболеваний лежит аутоиммунный процесс, когда к гликолипидам и гликопротеинам миелиновой оболочки периферических нервов вырабатываются аутоантитела.
Частота возникновения аутоиммунных ПНП колеблется от 1 до 9% от общего числа больных, поступающих в неврологический стационар.

В случаях, когда в качестве аутоантитела выступают IgG, возникает острое развитие.

25.2.7. Воспалительные полиневропатии

Коды по МКБ-10: G61. Воспалительные ПНП.

• G61.0. Синдром Гийена-Барре. Острый (постинфекционный) полиневрит.

• G61.1. Сывороточная невропатия. При необходимости идентифицировать причину используют дополнительный код внешних причин (класс XX).

• G61.8. Другие воспалительные ПНП.

• G61.9. Воспалительная ПНП неуточненная.

25.2.7.1. ОСТРАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИРАДИКУЛОНЕВРОПАТИЯ (СИНДРОМ ГИЙЕНА-БАРРЕ)

Чаще возникает в возрасте от 30 до 50 лет после предшествующей острой инфекции (фильтрующийся вирус) как аутоиммунное заболевание, протекающее с деструкцией ткани (воспалительные инфильтраты в периферических нервах, корешках, сочетающиеся с сегментарной демиелинизацией).

Типична белково-клеточная диссоциация в ЦСЖ. Уровень белка достигает 3-5 г/л. Высокие цифры белка определяются как при люмбальной, так и окци-питальной пункции - критерий отличия СГБ от спи-нальной опухоли, при которой высокие цифры белка обнаруживаются только при люмбальной пункции. Цитоз не более 10 мононуклеарных клеток в 1 мкл.

В $^{2}/_{3}$ случаев за 1-3 нед предшествуют острые воспалительные заболевания, операции.

Ведущими в симптомокомплексе СГБ являются острая прогрессирующая слабость и периферические параличи в конечностях с быстрым угасанием сухожильных рефлексов (синдром острого периферического тетрапареза). Процесс обычно симметричный. После предшествующей острой инфекции [фильтрующиеся вирусы; цитомегаловирус, ВЭБ, возбудитель микоплаз-менной пневмонии (агент Итона) и др.]; как аутоиммунное заболевание с деструкцией ткани (воспалительные инфильтраты в периферических нервах, корешках, сочетающиеся с сегментарной демиелинизацией).
Могут встречаться офтальмоплегия, птоз, лицевая диплегия, слабость диафрагмы, которые напоминают миастению или ботулизм.

Диагностигеские критерии СГБ. Абсолютные критерии включения: *1) прогрессирующая слабость более чем в двух конечностях (по восходящему типу); 2) отсутствие сухожильных рефлексов (или быстрое их угасание в первые сутки)*. Относительные: *1) прогрессирование симптомов до 4 нед; 2) вовлечение ЧН;*

3) вегетативная дисфункция; 4) болевой синдром; 5) умеренные сенсорные нарушения; 6) симметричность клинических проявлений; 7) повышение белка в ликворе; 8) изменения на ЭМГ и ЭНМГ.

Критерии исключения: *1) лихорадка, сохраняющаяся в течение 3-5 дней в дебюте болезни; 2) тяжелые сенсорные нарушения в дебюте и проводниковый уровень нарушения чувствительности; 3) асимметрия клинических проявлений; 4) полиморфонуклеарные клетки и цитоз более 50 клеток в ликворе.*

Пациенты нуждаются в интубации, поэтому этот вариант является одним из наиболее тяжелых.

25.2.7.2. ХРОНИЧЕСКАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЯ (ИДИОПАТИЧЕСКАЯ, ПЕРВИЧНАЯ)

Диагностируется тогда, когда отсутствуют какие-либо сопутствующие заболевания или воздействия токсичных веществ и других причин, которыми можно было бы объяснить наличие ПНП, указание в анамнезе на наличие инфекции, укуса насекомого за несколько недель или месяцев до начала ПНП.

Диагностические критерии синдрома ХВДП. Абсолютные критерии включения: *1) хроническая прогрессирующая ступенеобразная или рецидивирующая симметричная проксимальная и дистальная слабость верхних и нижних конечностей с чувствительными нарушениями, которые развиваются в течение 2 мес; 2) сухожильные рефлексы в руках и ногах угнетены или часто отсутствуют, возможно вовлечение ЧН.*

Относительные критерии включения: *1) асимметричная мультифокальная приобретенная демиели-низирующая невропатия, или синдром Льюиса-Сам-нера; 2) преимущественно дистальная симметричная приобретенная демиелинизирующая невропатия; 3) чисто моторная; 4) чисто сенсорная (в том числе хроническая иммунная сенсорная полирадикулопатия).*

Критерии исключения. *1) наследственная деми-елинизирующая невропатия; 2) мультифокальная моторная невропатия; 3) болезнь Лайма; 4) токсические и лекарственные невропатии; 5) другие причины, способствующие развитию демиелинизирующих невропатий.*

Клиника характеризуется симметричным вовлечением мышц проксимальных и дистальных отделов конечностей, сочетанием моторных, сенсорных и вегетативных расстройств, любые из которых могут превалировать.

Возможно возникновение отека диска зрительного нерва и тремора.

Течение ХВДП может быть рецидивирующим, хронически прогрессирующим. Заболевание чаще наблюдается у женщин, при обследовании выявляются признаки демиелинизации и в ЦНС.

25.2.8. ВИЧ-ассоциированные невропатии

Возможны различные варианты поражения периферических нервов.

Заболевание может протекать по типу дистальной симметричной ПНП, характеризующейся парестезия-ми, дизестезиями, чувством онемения в стопах, постепенно распространяющимся на руки.

У ВИЧ-инфицированных чаще, чем в общей популяции, развиваются СГБ и хроническая воспалительная демиелинизирующая ПНП.

В ряде случаев развиваются множественные мононевропатии.

25.2.9. Дифтерийная полиневропатия

Дифтерийная ПНП осложняет дифтерию приблизительно в 20% случаев.

Морфологически постдифтерийная ПНП характеризуется распространенной демиелинизаци-ей. Симптомы со стороны нервной системы могут появиться с 3-4-го дня заболевания или через 2-3 нед после исчезновения острых симптомов дифтерии. Начало с бульбарных симптомов. Отличается от многих других острых форм участием в процессе ЧМН: блуждающего, глазодвигательного, отводящего, лицевого нервов. Иногда процесс ограничивается только черепно-мозговыми нервами.
Позже развивается сенсомоторная невропатия в конечностях с поражением дистальных и проксимальных мышц. При прогрессировании заболевания поражаются ветви блуждающего нерва, иннервирующие сердце. Сначала наблюдается брадикардия, а затем тахикардия с аритмией, возникает слабость дыхательной мускулатуры, что может обусловить необходимость проведения ИВЛ. Нарастают признаки поражения сердечной мышцы, что может быть причиной внезапной смерти.

Генерализованная форма постдифтерийной ПНП развивается на 4-7-й неделе дифтерии зева, в период угасания инфекции. Сухожильные рефлексы как правило исчезают. К двигательным расстройствам присоединяются нарушения поверхностной и глубокой чувствительности. Как следствие возникает резкая статическая и динамическая атаксия. Нередко единственным симптомом ПНП является отсутствие коленных и ахилловых рефлексов, максимальное развитие на 12-й неделе. После этого на протяжении 4-10 нед отмечается обратное развитие симптомов заболевания.

25.2.10. Полиневропатия при ревматических заболеваниях

1. Сдавление нерва в области сустава, крупного сухожилия или позвонка (туннельный синдром). Многие важные нервы пролегают в непосредственной

близости от крупных сухожилий и суставов. Ревматическое воспаление может сопровождаться отеком, набуханием и деформацией суставов и сухожилий. Нервы испытывают давление со стороны воспаленных и набухших тканей, что приводит к гибели нервных волокон, боли по ходу нервов, снижению чувствительности и силы в зоне действия пострадавшего нерва.

2. Ревматическое воспаление нервов (неврит, полиневрит, ПНП). При некоторых ревматических болезнях нервы могут быть атакованы собственной иммунной системой организма. В этом случае обычно страдает сразу большое количество нервов. Симптомы (снижение силы мышц и/или онемение, боль) чаще всего появляются в кистях и стопах, а затем распространяются вверх.

25.2.11. Множественная мононевропатия

Множественная мононевропатия характеризуется чувствительными и двигательными нарушениями в зоне иннервации различных нервов (преимущественно малоберцового, срединного, локтевого нервов) или туннельными синдромами, которые представлены двигательными, чувствительными нарушениями в сочетании с положительным симптомом Тинеля.

Множественная мононевропатия при васкулите. Выявляется:

• асимметричное поражение нервов конечностей;

• болевой синдром по ходу нерва;

• часто множественная мононевропатия возникает уже на фоне установленного диагноза системного заболевания;

• в случае неустановленного диагноза обращают на себя внимание необъяснимая потеря массы тела, лихорадка, артралгии, миалгии, ночная потливость, легочные и абдоминальные симптомы;

• диагноз уточняют с помощью биопсии нерва.

При ЭНМГ-исследовании регистрируются аксо-нальные изменения в клинически пораженных нервах при сохранной проводящей функции близлежащих клинически интактных нервов.

25.2.12. Полиневропатии, связанные с дефицитом витаминов группы В

• Дефицит витаминов группы В возникает у лиц, страдающих алкоголизмом, наркоманией, ВИЧ-инфекцией.

• У пациентов с нарушением функций ЖКТ, с недостаточным питанием (например, соблюдающих строгие диеты).

• При дефиците витаминов B_1, B_6, B_{12} возникает сенсомоторная аксональная ПНП, начинающаяся с нижних конечностей.

• Гипестезия в дистальных отделах конечностей.

• Слабость дистальных мышц ног, боли.

• Жжение в стопах.

25.2.13. Алкогольная полиневропатия

ПНП обнаруживается у 30-50% лиц с алкогольной зависимостью. Связано с токсическим действием алкоголя самим по себе и, в большей степени, с нарушением питания и дефицитом в организме витаминов группы B.
Течение алкогольной ПНП в большинстве случаев подострое.

Продромальные явления - боли, парестезии в ногах. Появляются парестезии в дистальных отделах конечностей, болезненность в икроножных мышцах, причем боли усиливаются при сдавлении мышц и надавливании на нервные стволы (один из ранних характерных симптомов алкогольной ПНП). В течение нескольких дней развивается вялый парез в ногах, иногда в процесс вовлекаются и нервы рук.

Расстройства глубокой чувствительности приводят к атактическим нарушениям, и в сочетании с выпадением сухожильных и перистальных рефлексов клиническая картина напоминает табес - сифилитическую сухотку спинного мозга - и получила название псевдотабеса. Однако при этом отсутствуют характерные для сухотки расстройства мочеиспускания, боли по типу «прострела», положительная реакция Вассермана в ликворе и крови, изменения зрачков.

Формы: вегетативная форма, чувствительная форма, смешанная форма (чувствительно-двигательная), псевдотабетическая (при выраженных нарушениях мышечно-суставной чувствительности и сенситивной атаксии).

Прогноз на ранних стадиях благоприятный.

При длительном течении заболевания полного восстановления функции не происходит.

25.2.14. Уремическая полиневропатия

Возникает при ХПН. Обычно развивается дисталь-ная сенсомоторная ПНП.

При ЭМГ выявляют аксональный тип изменений со вторичной демиелинизацией.

Тяжесть ПНП в первую очередь зависит от длительности и выраженности хронической почечной недостаточности.

Начало обычно с парестезии в нижних конечностях, затем присоединяются слабость и атрофии дистальных мышц ног, затем рук.

Характерно снижение вибрационной чувствительности (более чем у 90% пациентов).

Отсутствие сухожильных рефлексов (более 90%), дистальная гипестезия (16%), крампи (67%).
Мышечную слабость отмечают у 14% больных, выражена она умеренно.

В 45-59% случаев возможна вегетативная дисфункция (постуральная гипотензия, головокружение).

25.2.15. Мышьяковая полиневропатия

Возникает в результате острого или хронического отравления мышьяком.

Мышьяк используется в ряде производств (стекольная промышленность, производство красок, обоев, обработка кожи). В случаях хронического отравления тяжелых гастритических явлений не бывает, медленно развивается картина сенсомоторной ПНП, сопровождающейся интенсивной болью.

ПНП часто сопутствуют другие симптомы хронической интоксикации: сыпь, экзема, гиперпигментация кожи, анемия.

Лечение заключается в назначении тиоловых препаратов, связывающих мышьяк: димеркаптопропансуль-фоната натрия, дикаптола*[9], димекраптола.

Прогноз в отношении восстановления функции пораженных нервов благоприятен, но восстановление идет медленно, затягиваясь на многие месяцы.

25.2.16. Свинцовая полиневропатия

Может развиваться как профессиональное заболевание у наборщиков, печатников, плавильщиков, литейщиков, маляров, работающих со свинцовыми красками, рабочих резиновой промышленности.

Развивается медленно, в течение нескольких недель, иногда на фоне более или менее выраженной общей интоксикации.

Характеризуется преимущественным поражением рук.

Как правило, развивается двигательная форма ПНП, значительно реже - смешанная сенсомоторная.

На руках прежде всего страдают разгибатели пальцев и кисти, сгибательные мышцы в процесс практически никогда не вовлекаются.

Ведущая роль в лечении отводится комплексонам или хелатам - веществам, образующим стабильные соединения со свинцом и способствующим резкому ускорению его экскреции с мочой.

Прогноз относительно благоприятный, но полное выздоровление может и не наступить.

25.2.17. Лечение полиневропатий

25.2.17.1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ

Лечение невропатий проводится по следующим принципам.

А. ***Этиологический принцип.*** Лечение алкоголизма, вирусной инфекции, системного заболевания, гипотиреоза, диабета, почечной патологии, отравлений, сдавления (хирургические и стоматологические вмешательства) и т.д. В основном это дезинтокси-кационная, противоинфекционная и гормональная терапия (инсулин, преднизолон, тироксин).

Б. ***Патоморфологический принцип.*** При аксо-нальных поражениях назначается чаще метаболическая, сосудистая терапия, а при демиелинизирую-щих - антихолинэстеразные (ипидакрин, ипидакрин, пиридостигмина бромид, галантамин и др.) препараты, улучшающие проводимость по нерву.

В. ***Симптоматический принцип.*** Десенсибилизирующая, противовоспалительная, обезболивающая, витаминная. Терапия имеет в основном паллиативное значение. Очень важны физиотерапия, ЛФК, массаж, рефлексотерапия и санаторно-курортное лечение.

Лечение ПНП должно быть комплексным: должно включать в себя лечение основного заболевания, витаминотерапию, физиотерапевтические процедуры, ряд медикаментозных методов. При выраженной ПНП рук и ног обязательно используют ЛФК, чтобы предупредить необратимые изменения в мышцах.

25.2.17.2. ЛЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Лечение **при алкогольной ПНП** начинается с отказа от алкоголя, ведения здорового образа жизни, стабилизации питания. Проводится антиоксидантная и витаминотерапия *(витамины групп В и* С), назначаются сосудистые препараты и средства, улучшающие восстановительные процессы в нервной ткани. Обязательно симптоматическое лечение должно включать: обезболивание, нормализацию АД, снятие отеков. Назначают стрихнин*[9].

При бредовых состояниях - нейролептики *(хлор-промазин, галоперидол и др.)*.
В восстановительном периоде - антихолин-эстеразные препараты (ипидакрин, амиридин*[9], ипи-дакрин, пиридостигмина бромид, галантамин и др.); бендазол; ацетилкарнитин; поливитамины (пиридок-син + тиамин + цианокобаламин + лидокаин, поливитамины); антиоксиданты; физиотерапия.

25.2.17.3. ЛЕЧЕНИЕ ДИФТЕРИЙНОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

При дифтерийной ПНП лечение: этиологическое и симптоматическое.

25.2.17.4. ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ

При остром СГБ патогенетически обосновано (Пирадов М.А., Супонева Н.А., 2011) и эффективно проведение плазмафереза. Плазмаферез проводится в течение 7-14 дней (3-5 процедур) и введение человеческого IgG в дозе 400 мг/кг в течение 5 дней.

Противопоказания к проведению плазмафереза: 1) анемия; 2) нарушение противосвертывающей системы крови; 3) выраженная тромбоцитопения; 4) заболевания, связанные с повышенной кровоточивостью; 5) тяжелая соматогенная патология.

Внутривенный IgG является полиспецифическим Ig, полученным из сывороток не менее чем 5000 доноров, содержит не менее 97% очищенной фракции IgG, без спонтанной агрегации.

При хронических формах СГБ лечение обычно начинают с 5-дневного курса внутривенного введения человеческого IgG ежедневно в дозе 400 мг/кг.

Курс повторяют через 4 нед, если отмечен положительный эффект, ежемесячную дозу снижают.

Противопоказания к проведению внутривенного Ig:

1) анафилактическая реакция на предыдущее введение препаратов; 2) низкий уровень IgA.

Если введение IgG не дало эффекта, назначают курс плазмафереза. Если нет эффекта от IgG и плазмафе-реза, назначают преднизолон в дозе 1-2 мг/кг или азатиоприл, циклофосфамид, циклоспорин.

Глюкокортикоиды *(преднизолон по 12 мк/кг в сутки);* антигистаминные средства; витаминотерапия*(витамины группы В);* антагонисты недеполяри-зующих миорелаксантов: средств, препятствующих гидролизу эндогенного ацетилхолина - антихолинэ-стеразных средств.
Если кортикостероиды неэффективны, то назначается неспецифическая терапия.

Неспецифическая терапия: *1) проведение ИВЛ;*

2) профилактика, лечение инфекций и пролежней;

3) купирование болевого синдрома; 4) кормление через назогастральный зонд; 5) профилактика развития тромбоэмболии легочных артерий; 6) профилактика развития контратур суставов.

Прогноз при острых формах благоприятный, при хронических формах, в плане полного выздоровления, чаще всего неблагоприятный.

25.2.17.5. ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Начало терапии: *1) внутривенный Ig (уровень А); 2) кортикостероиды (уровень С); 3) плазмаферез (уровень А).*

Поддерживающая терапия: *1) при эффективности начальной терапии (1-3, постепенно снижаются дозы - переход на поддерживающие дозы; 2) при неэффективности препаратов первого выбора выбираем другие препараты этого же перечня, либо добавляются иммуносупрессанты или иммуномодулирующие препараты; 3) при невропатическом болевом синдроме (см. лечение невропатической боли при ДПН).*

25.2.17.6. ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Лечение диабетической ПНП

1. Этиологическое - достижение нормогликемии. Компенсацию СД лучше оценивать по показателю гликированного гемоглобина *(НЬА1с),* уровень которого не должен превышать 7%.

2. Патогенетическое - воздействие на основные механизмы повреждения периферических нервов при ДПН *(витамины групп В и С; ацетилкарнитин гидрохлорид; антиагреганты; ангиопротекторы; антихоли-нэстеразные препараты; физиотерапевтические процедуры; массаж; ЛФК).*

3. Симптоматическое - включает в себя препараты, приводящие к уменьшению болевого синдрома*(антидепрессанты, ацетилкарнитина гидрохлорид; и антиконвульсанты - габапентин, прегабалин и др.),* и мероприятия, направленные на улучшение течения автономной диабетической невропатии.

Наличие у ацетил -L-карнитина анальгетического эффекта в экспериментальных моделях различных форм невропатий, связанных с хроническими болевыми синдромами, антиоксидантные свойства, нейро-протективное и нейротрофическое действие, а также значительная роль, которую выполняет ацетил-L-карнитин в функционировании митохондрий и в стабилизации внутриклеточных мембран, дало основание для клинического применения ацетил -L- карнитина при неврогенных болях (Hart A.M. et al., 2002; De Grandis D., 2007; Di Cesare Mannelli L., 2009; Kaczor T., 2011; Hosseini A., Abdollahi M., 2013 и др.). О целесообразности использования ацетил -L-карнитина в лечении ДПН имеется много сообщений (De Grandis D., Minardi C., 2002; Onofrj M. et al., 2013 и др.).

Электронейромиографическое исследование двигательных и чувствительных нервов ног и рук подтвердило, что уменьшение сенсорной симптоматики произошло на фоне улучшения функционального состояния периферических нервов. Отмечено достоверное увеличение скорости проведения импульса по чувствительным волокнам периферических нервов.

Ацетил -L- карнитин уменьшает порог вибрационной чувствительности и способствует регенерации нервных волокон (Sima A.A. et al., 2005; Sima A.A., 2007); увеличивает чувствительность клеток к инсулину и является необходимым кофактором метаболизма не только липидов, но и углеводов, который нарушен у пациентов с СД. Прием ацетил -L- карнитина снижает уровень ацетил-КоА, который является ингибитором пируватдегидрогеназного комплекса, что в свою очередь повышает активность пируват-дегидро-геназы и усиливает окисление глюкозы (Power R.A. et al., 2007). Ацетилкарнитин в капсулах *(в 1 капсуле - 0,25 г ацетилкарнитина)* назначается внутрь по 1-4 капсулы, суточная доза - 6-12 капсул (курс лечения - 1-4 мес).
Коррекция оксидантного стресса и эндотелиальной дисфункции. Препараты тиоктовой кислоты (альфа-липоевой кислоты): тиктовая кислота по 300-600 мг/ сут. Активаторы транскетолазы*(препараты бенфо-тиамина - бенфотиамин, пиридоксина гидрохлорид, по 1 др. χ 3 раза/сут, 6 нед).*Активаторы невральной регенерации и реиннервации *(витамины группы В, высокодозная терапия - пиридоксин + тиамин + циа-нокобаламин + [лидокаин] в/м по 2 мл № 10 (тиамин 100 мг, пиридоксин 100 мг, цианокобаламин 1000 мг)*.

Необходимо назначение препаратов, улучшающих кровообращение, витаминов группы В, аскорбиновой кислоты в сочетании с физиотерапевтическими процедурами. Для улучшения кровообращения применяют спазмолитические средства *(ксантинола никотинат), пентоксифиллин,* никотиновую кислоту - витамин РР. При наличии ПНП больным ИНСД предпочтительнее назначать из сахарпонижающих препаратов гликлазид. Последний наряду с выраженным сахар-понижающим действием оказывает также и положительное влияние на систему гемостаза, снижает повышенную чувствительность сосудов к катехоламинам. Для регуляции метаболических процессов назначают тиоктовую кислоту. α-Липоевая кислота - коэнзим митохондриальных ферментов. Активируя митохон-дриальные ферменты, α-липоевая кислота противодействует энергетическим потерям в нервных клетках. Под ее влиянием повышается окисление глюкозы, тормозятся гликонеогенез и кетогенез, уменьшается образование холестерина. Будучи естественным анти-оксидантом, α-липоевая кислота защищает ткани от повреждающего действия свободных радикалов. При лечении α-липоевой кислотой уменьшается интенсивность боли и парестезии. Липоевая кислота является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α-кетокислот. В результате более интенсивного окисления избытка этих кислот липоевая кислота устраняет их раздражающее действие на

нервные окончания. Ее назначают внутрь или в инъекциях. Внутрь тиоктовую кислоту применяют в таблетках по 0,025-0,05 г 3 раза в день после еды в течение 20-30 дней; внутримышечно по 2-4 мл 0,5% раствора (0,01-0,02 г) 1-2 раза в день в течение 2-3 нед. Тиоктовую кислоту назначают внутривенно капельно медленно по 600-900-1200 мг/сут в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 4 нед (20 инъекций) с последующим переводом на его пероральный прием в той же дозе в течение 3-6 мес.

Для увеличения активности сорбитолдегидрогеназы, усиливающей окисление сорбитола, используют серосодержащие препараты - димеркаптопропансульфонат натрия или натрия тиосульфат. Димеркаптопропансульфонат натрия применяют в виде 5% водного раствора по 5 мл внутримышечно (10-12 инъекций). Изучается возможность применения блокаторов альдозоредуктазы. При выраженном болевом синдроме используют анальгетики, даже наркотические (тримеперидин, кодеин + морфин + носкапин + папаверин + тебаин), седативные препараты.

Из физиотерапевтических процедур нередко применяют магнитотерапию (10-12 сеансов), индукто-термию, УВЧ (8-12 процедур), электрофорез йода и прокаина (14-20 процедур), никотиновой кислоты и неостигмина метилсульфата (8-16 процедур), УФО, рефлексотерапию, массаж, ЛФК.

Положительное влияние на течение ПНП оказывают плазмаферез, гемосорбция, инфузии декстрана [ср. мол. масса 35 000-45 000].

Клиническая эффективность бенфотиамина в терапии диабетической невропатии

Ограничением для применения водорастворимой формы тиамина внутрь в терапевтических дозах является его относительно низкая биодоступность, поскольку водорастворимый тиамин плохо всасывается и частично разрушается тиаминазой кишечника, в котором он в основном абсорбируется. Решением этой проблемы стало создание жирорастворимых форм тиамина, не имеющих недостатков, свойственных водорастворимой пероральной форме этого витамина. Такие формы были синтезированы в Японии в 50-х годах XX в., и вся группа жирорастворимых тиаминов была названа аллитиаминами. Среди них наибольшей биодоступностью и способностью проникать в клетку обладает бенфотиамин.

Липофильная форма тиамина выгодно отличается от гидрофильной по нескольким причинам. Липофильные формы *(бенфотиамин)* характеризуются более высокой биодоступностью, ускоренной резорбцией и более быстрым периодом насыщения. Как показали K. Schreeb et al., уровень тиамина в плазме примерно в 5-6 раз выше при введении бенфо-тиамина, чем после использования водорастворимой формы препарата. Абсолютная биодоступность по прошествии недели была в 3,6 раза выше.

Среди липо-фильных производных витамина B_1 бенфотиамин имеет самую высокую биодоступность.

В многочисленных исследованиях доказана клиническая эффективность бенфотиамина при ДПНП. В табл. 25.2 приведена сравнительная характеристика проведенных клинических исследований.

Итак, полученные к настоящему времени научные данные по использованию бенфотиамина в терапии осложнений СД свидетельствуют о его ведущей патогенетической роли в лечении диабетической невропатии и возможном успешном применении при других осложнениях диабета, приводящих к стойкой потере трудоспособности и инвалидности.

Лечение невропатической боли при диабетической полиневропатии

I. Препараты первой линии (уровень доказательности А): *1) трициклические антидепрессанты - амитриптилин в дозах 25-150 мг/сут и др.; 2) антиконвульсанты - габапентин (в дозах 900360 мг/сут); прегабалин (в дозах 75-225мг/сут) и др.*

II. Препараты второй линии: *трамадол (уровень А) - по 200-400 мг/сут и др. При недостаточной эффективности монотерапии рекомендуется комбинированная терапия.*

25.2.17.7. ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

При ВИЧ-ассоциированной ПНП *невропатическая боль купируется только ламотриджином - по 25-450 мг/сут (у пациентов, получающих антиретро-вирусную терапию).*

Чего нельзя делать

Интенсивная терапия возможно только после диагностики ПНП. В отдельных случаях, особенно в случаях с больными пожилого возраста, **ПНП** может являться симптомом какой-либо разновидности опухолевого заболевания злокачественного характера.

25.2.18. Дальнейшее ведение

Обучение и реабилитация пациентов.

Если причину, вызвавшую **ПНП,** устранить **невозможно,** основной целью лечения неврологического расстройства становится облегчение боли и решение проблем, связанных с мышечной слабостью.

25.2.19. Прогноз

При наследственных ПНП редко удается добиться улучшения состояния, так как заболевание медленно прогрессирует. Однако пациенты, как правило, адаптируются к

своему состоянию и в большинстве случаев до самых поздних стадий заболевания сохраняют способность к самообслуживанию.

При ДПН прогноз на жизнь благоприятный при условии своевременного лечения и тщательного контроля гликемии. Лишь в поздних стадиях заболевания выраженный болевой синдром способен значительно ухудшить качество жизни пациента.

Прогноз на жизнь при уремической ПНП полностью зависит от выраженности хронической почечной недостаточности. Своевременное проведение программного гемодиализа либо трансплантация почки способны привести к полному, либо почти полному регрессу уремической ПНП.

При хронической воспалительной демиелинизи-рующей полирадикулоневропатии прогноз на жизнь достаточно благоприятный. Летальность очень низкая, однако полное выздоровление наступает очень редко. До 90% пациентов на фоне иммуносупрес-сивной терапии достигают полной либо неполной ремиссии. В то же время заболевание склонно к обострениям, применение иммуносупрессивной терапии может быть ввиду ее побочных действий, приводящих к многочисленным осложнениям.

При мультифокальной моторной мононевропатии положительный эффект при лечении Ig наблюдают у 70-80% больных.

25.2. Сравнительная характеристика клинических исследований по эффективности бенфотиамина

Авторы	Год	Количество пациентов	Вид исследования	Страна	Препарат и дозировка
H. Lederman, W. Kopcke	1989	20	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролированное (pilot)	Германия	Бенфотиамин 300 мг/сут в течение 3 нед
G. Jermendy	1995	141	Открытое мультицентровое	Венгрия	Бенфотиамин 400 мг/сут в течение 3 нед, затем 300 мг/сут в течение 8 нед
K. Federlin, H. Stracke	1996	24	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролированное (pilot)	Германия	Бенфотиамин 240 мг/сут в течение 2 нед, затем 120 мг/сут в течение 10 нед
О.А. Маркина	2003	40	Рандомизированное плацебо-контролированное	Россия	Пиридоксин + тиамин + + цианокобаламин + [лидокаин] 1 драже 3 раза в день в течение 6 нед
E. Haupt	2005	40	Рандомизированнное, двойное слепое плацебо-контролированное (pilot)	Германия	Бенфотиамин 400 мг/сут в течение 3 нед

Дифтерийная ПНП чаще всего заканчивается полным или почти полным восстановлением функции нервов в течение 6-12 мес после начала заболевания, однако при тяжелом течении в некоторых случаях остается тяжелый двигательный дефект, вплоть до потери способности к самостоятельному передвижению.

Прогноз токсических ПНП при условии прекращения интоксикации в целом благоприятный, чаще всего происходит полное восстановление функции нервов.

25.2.20. Профилактика полиневропатий

Профилактика ПНП связана с устранением причин, способных вызвать ее развитие:

• отказ от алкоголя и ведение здорового образа жизни;

• применение средств защиты при работе с токсичными веществами (на соответствующих производствах должны быть разработаны и соблюдаться правила техники безопасности, исключающие попадание в организм токсинов);

• контроль уровня глюкозы в крови и гликолизи-рованного гемоглобина при ДПН (достижении максимальной компенсации СД);

• применение лекарственных препаратов только по назначению.

Предупредить развитие ПНП в случае наличия общих инфекционных болезней и при нарушениях обмена веществ возможно при своевременном и правильном лечении основной болезни. Однако развитие ряда ПНП предотвратить нельзя (например, наследственные ПНП).

Список литературы

1. Авакян Г.Н., Соловов А.В., Матыцина С.В., Зенченко Е.И. и др. Электронейромиографические исследование алкогольных полинейропатий и возможности применения антихолинэстеразных препаратов // Журн. неврол. и псих. 1990. Т. 90. № 3. С. 44-49.

2. Авакян Г.Н. Рефлексотерапия заболеваний нервной системы. Кн., М., 1999. 297 с.

3. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Подпругина Н.Г и др. Диабетическая автономная невропатия: диагностика и метаболическая невропатия // Клин. фармакол. и тер. 2004. № 4. С. 4-8.

4. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. М., 2003.

5. Гехт Б.М., Касаткина Л.ф., Меркулова Д.М., Самойлов М.И. Роль клинических исследований в изучении механизмов развития приобретенных демиели-низирующих полинейропатий // Журн. невр. и псих. им. Корсакова. 2000. №11. С. 10-14.

6. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б. Неврология. Национальное руководство. М., 2009.

7. Левин О.С. Диагностика и лечение диабетической полинейропатии // Журнал «CONSILIUM MEDICUM». Т. 11. № 9. С. 70-76.

8. Левин О.С. Полинейропатии. М.: Медицинское информационное агентство. 2011. 490 с.

9. Никифоров А.С., Авакян Г.Н., Мендель О.И. Неврологические осложнения остеохондроза позвоночника. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2011. 255 с.

10. Никифоров А.С., Гусев Е.И.. Общая неврология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 720 с.

11. Пирадов М.А. Синдром Гийена-Барре. М.: Интермедика, 2003. 240 с.

12. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена-Барре: диагностика и лечение. М.: Интермедика, 2011. 240 с.

13. Строков И.А., Алексеев В.В., Айзенберг И.В., Володина А.В. Острая алкогольная полиневропатия // Неврологич. журнал. 2004. № 1. С. 45-50.

14. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. М.: МЕДпресс-информ, 2008.

15. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. 2009. Vol. 32 (Suppl. 1). S. 62-67.

16. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. P. 770-776.

17. Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. P. 1518-1522.

18. Kramer H., Rolke R., Hecht Metal. Follow-up of advanced diabetic neuropathy // J. Neurol. 2005. P. 315-320.

19. Low P.A., Benrud-Larsen L.M., Sletten D.M. et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. P. 2942-2947.

20. Said G., Baudoin D., Toyooka K. Sensory loss, pains, motor deficit and axonal regeneration in length-dependent diabetic poly neuropathy // J. Neurol. 2008. Vol. 255. P. 1693-1702.

21. Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W. et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance // Neurology. 2003. Vol. 60. P. 108-111.

22. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D. et al. Diabetic autonomic neuropathy // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. P. 53-81.

23. Vinik A.I., Mehrabyan A. Diabetic neuropathies // Med. Clin. North. Am. 2004. Vol. 88. P. 947-999.

24. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. P. 255-261.

25. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., et al. Treatment with Actovegin in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Polyneuropathy // Diabetes Care. 2009. Vol. 10. 2337/dc09-0545.

25.3. ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

А.В. Шток, А.В. Декопов, А.В. Козлов

Периферическая нервная система - топографически условно выделяемая внемозговая часть нервной системы. К ней относятся преганглионарные (передние и задние корешки), нервные ганглии, черепно-мозговые нервы, спинальные нервы, нервные сплетения и нервы конечностей, туловища, внутренних органов, то есть структуры, обеспечивающие связь ЦНС (головного и спинного мозга) с остальными органами и тканями. Доля поражений периферической нервной системы (ПНС) составляет около 50% в структуре неврологической патологии и около 7% в общей заболеваемости населения.
Патофизиологическая основа заболеваний ПНС связана со структурными внутриствольными повреждениями двигательных и чувствительных нейронов и их отростков. При этом может нарушаться проведение нервного импульса от незначительного до полного блока, а также формироваться болевой синдром.

ПАТОГЕНЕЗ

Большинство нервов содержат как двигательные, так и чувствительные волокна, поэтому при умеренной интенсивности воздействия травмирующего фактора возникают парестезии в зоне иннервации нерва и/или боль. При более выраженном воздействии нарушается структура нервных стволов и их функция.

Нарушение целостности или стойкое нарушение функции в результате длительной компрессии на фоне анатомической сохранности нервного волокна (например, при ишемии) ведет к дегенерации аксона дистальнее и на несколько сантиметров проксималь-нее места повреждения. Эта дегенерация, названная по имени автора валлеровской, начинается примерно через сутки после нарушения перемещения аксоплазмы по волокну и завершается обычно к 3-й неделе; в этот период электровозбудимость аксона бывает сохранена, затем утрачивается. После завершения валлеровской дегенерации сохраняется внешняя оболочка группы аксонов - эпиневральная трубка.

Если аксон поврежден вблизи тела мотонейрона (как это бывает при отрыве спинномозгового корешка), мотонейрон гибнет. В остальных случаях в теле мотонейрона происходят репаративные процессы, и через несколько недель после повреждения начинается регенерация аксона. Скорость регенерации нервного волокна у человека составляет примерно 1 мм/сут.

Обязательным условием для успешной самопроизвольной регенерации является анатомическая целостность эпиневральной трубки. При диастазе ее концов спонтанное восстановление нерва не происходит, а регенерирующие аксоны,

беспорядочно переплетаясь, формируют болезненное опухолевидное образование - неврому.

Клинико-морфологически выделяют три формы повреждения нервов.

1. Нейропраксия - нарушение функции при сохранении анатомической целостности оболочек и волокон нерва. При нейропраксии в большей степени страдают крупные миелиновые двигательные волокна, поэтому чувствительность в зоне иннервации в той или иной степени может сохраняться. Этиологическим фактором нейропраксии обычно бывает растяжение, сдавление и ишемия нерва («парез субботней ночи», «костыльный паралич» и т.д.). Развивается локальный блок проводимости, приводящий к нарушению функции нерва. Восстановление происходит в срок до 3 нед и обычно бывает полным.

2. Аксонотмезис - нарушение целостности нервных волокон, сопровождаемое выпадением функции, но с сохранением целостности невральных оболочек. Двигательные и чувствительные выпадения обычно полные. Вызвать их могут интенсивная тракция, выраженная и длительная компрессия, ишемия (сдав-ление жгутом, переломы, интраневральные иньек-ции, замерзание). Восстановление функции нерва обычно полное, но зависит от расстояния, которое необходимо преодолеть регенерирующим волокнам: если оно превышает 50-55 см, развивающийся за 1,5 года фиброз дистальных отделов невральной трубки может препятствовать полноценному восстановлению.

3. Нейротмезис (невротмез) - полное нарушение целостности всех элементов нерва (волокон и оболочек). Вызывают ранения, сложные переломы костей конечностей, ятрогенные повреждения, прорастание нервов злокачественными опухолями. Спонтанное восстановление практически невозможно, требуется хирургическое восстановление целостности поврежденного нерва.

ДИАГНОСТИКА

Клинические симптомы заболеваний ПНС подробно описаны ранее и будут кратко упомянуты при описании отдельных видов патологии. Из клинических симптомов при физикальном осмотре существенное значение имеет симптом Тинеля (болезненность при перкуссии нерва дистальнее его повреждения), который указывает на неполное повреждение и/или благоприятно протекающий процесс регенерации и синдром Горнера (птоз, миоз и энофтальм на стороне поражения), который может косвенно указывать на степень тяжесть плексопатии плечевого сплетения.
Для диагностики невропатии периферических нервов, помимо клинического, широко используют электрофизиологические методы, которые сегодня позволяют проследить весь путь передачи нервного импульса от коры головного мозга до мышечного волокна и от любого рецептора до коры (эле-тронейромиография суммационная и игольчатая, соматосенсорные вызванные потенциалы). Однако в первые недели после

повреждения электрофизиологические методы малоинформативны, поскольку не позволяют дифференцировать функциональный, обратимый, блок проведения импульса от анатомического повреждения нервного волокна. Тем не менее динамическое проведение ЭНМГ необходимо для определения тактики лечения в сроки от 2 до 4 мес, так как появление острых волн на сроках более 4 мес говорит о грубом повреждении нервного ствола. При подозрении на внутриствольные изменения нерва более информативна сонография, выполняемая широкополосным высокочастотным датчиком. Это исследование позволяет оценить анатомическую целостность и, часто, состояние вну-триствольных структур. Для визуализации сплетений и отдельных крупных нервных стволов можно использовать МРТ или магнитно-резонансную нейрографию.

Согласно классификации 1982-1984 гг., поражения периферической нервной системы подразделяются на аксонопатии, миелинопатии, вертеброгенные поражения, повреждение корешков, ганглиев и сплетений, множественные поражения корешков и нервов, поражение отдельных неровных стволов.

В разделе аксонопатии к хирургической патологии относятся опухолевые поражения нервов. В группе миелинопатий хирургической патологии нет. При вертеброгенных поражениях возникают корешковые компрессионные моно- и полирадикулопатии. В разделе невертеброгенных поражений рассматривают плексопатии разной этиологии, в разделе поражения отдельных нервных стволов - мононевропатии, трав-матичекие невропатии и компрессионные туннельные синдромы.
Опухоли периферических нервов описаны в главе «Опухоли центральной и периферической нервной системы».

25.3.1. Внутриствольные объемные образования неопухолевого генеза

К этой группе относятся посттравматические внутриствольные невромы.

Такие невромы образуются в месте травмы нервного ствола с частичным нарушением его анатомической целостности за счет проходящих в нерве репара-тивных процессов. В сроки от нескольких недель до 1,5 мес в месте повреждения начинается активный рост аксонов от центральной части ствола в дисталь-ном направлении. При недостаточном сопоставлении проксимального и дистального отрезков нерва в месте травмы начинает формироваться неврома из хаотично растущих нервных волокон. После того как неврома сформировалась, репаративные процессы останавливаются. При отсутствии функционального восстановления может развиться болевой синдром. Для диагностики используют МРТ и УЗИ. Хирургическое лечение заключается в иссечении невромы и реконструкции нервного ствола. При небольших дефектах возможно сшивание нерва «конец в конец». Однако чаще всего необходима аутотрансплантация.

Вертеброгенные невропатии - это невропатии спинномозговых корешков (радикулопатии), см. выше.

Невертеброгенными плексопатиями называют поражения нервных сплетений, из которых в силу анатомических особенностей чаще поражается плечевое. По этиологии могут быть травматического и компрессионного происхождения. Острая травма плечевого сплетения, как правило, возникает при высокоэнергетическом воздействии на ключицу сверху или спереди, на область лопатки в направлении кпереди, при падении на отведенную руку. Хроническая плексопатия может быть вызвана сдавлением в межлестничном промежутке при шейном мышечно-тони-ческом синдроме, добавочными шейными ребрами, артериальной аневризмой или артериовенозной фистулой (синдром грудного выхода), вследствие развития лучевого фиброза нервных стволов, окружающих тканей, опухолью и др.
Строение плечевого сплетения. Передний и задний спинномозговые нервные корешки соединяются в межпозвонковом отверстии и формируют спинномозговой нерв. Плечевое сплетение формируется передними ветвями спинномозговых нервов с C5 по Th1, задние ветви этих нервов сразу отходят к лестничным мышцам. После выхода из межпозвонкового отверстия от передних ветвей C5-C7 отходят тонкие ветви, формирующие длинный грудной нерв. Затем передние ветви C5 и C6, соединяясь, образуют верхний, а C8 и Th1 - нижний первичные стволы плечевого сплетения; спинномозговой нерв C7 формирует средний первичный ствол. В подключичной области первичные стволы делятся и формируют вторичные стволы: задний, латеральный и медиальный. Лучевой нерв отходит из заднего вторичного ствола, а срединный и локтевой - из анастомоза латерального и медиального стволов. Иногда в формировании плечевого сплетения участвуют C4- или Th2-спинномозговые нервы.

Патогенез. Степень повреждения плечевого сплетения зависит от особенностей травматического агента, его энергии, места приложения, направления и длительности действия. Для тракционной травмы высокой энергии (в первую очередь мотоциклетной) характерны преганглионарные повреждения (отрыв спинномозговых корешков от спинного мозга). Помимо двигательных и чувствительных нарушений часто возникают мучительные фантомные деаф-ферентационные боли. Такие повреждения спонтанно не восстанавливаются. Тракционная травма меньшей интенсивности приводит к растяжению нервных стволов сплетения, что сопровождается внутриствольными разрывами и кровоизлияниями. Спонтанное восстановление возможно, но обратимость неврологических нарушений зависит от общего количества поврежденных фасцикулярных групп. При хронической компрессии страдают те отделы плечевого сплетения, которые подвергаются максимальному сдавлению в сочетании с ишемическими нарушениями.
Клиническая картина определяется уровнем и распространенностью повреждения.

При поражении всего плечевого сплетения возникают периферический паралич (парез) и анестезия (гипестезия) руки. Однако чаще наблюдаются частичные параличи Эрба и Клюмпке.

Паралич Эрба (Эрба-Дюшена) развивается при поражении верхнего первичного ствола или формирующих его корешков С5-С6. Характеризуется нарушением иннервации мышц плечевого пояса (дельтовидной, ромбовидной, над- и подостной) и плеча (двуглавой, плечелучевой), иногда супинатора. При этом невозможны отведение верхней конечности в плечевом суставе, сгибание в локтевом и наружная ротация. Движения в кисти и пальцах сохраняются. Кроме того, отмечаются боли и парестезии по наружному краю плеча и предплечья, снижение чувствительности.

Паралич Эрба чаще возникает в результате тракци-онной травмы, при которой головка плечевой кости форсировано отделяется от сустава.

Паралич Клюмпке (Дежерин-Клюмпке) возникает при поражении нижнего первичного ствола сплетения или формирующих его корешков С8-Th1. Характерны паралич мелких мышц кисти, сгибателей кисти и пальцев и раннее развитие их атрофии с формированием «когтистой лапы». Движения плеча и предплечья сохранены в полном объеме. Отмечается гипестезия на кисти и пальцах (зона локтевого нерва) и по внутренней поверхности предплечья.

Паралич Клюмпке чаще возникает в результате падения на отведенную руку, при вывихах головки плечевой кости, а также при опухоли верхушки легкого (синдром Панкоста).

Диагностика уровня и степени повреждения нервных стволов плечевого сплетения основывается на данных электрофизиологического обследования, МРТ и ультразвуковой диагностики. Электрофизиологическая диагностика повреждений плечевого сплетения в первые 3 нед малоинформативна, поскольку не позволяет дифференцировать функциональные изменения от органических, однако полученные в эти сроки данные могут использоваться для интраоперационной идентификации нервных стволов. Отрыв корешков можно выявить при МРТ шейного отдела спинного мозга. Косвенным признаком такого отрыва является менингорадикулоце-ле - заполнение спинномозговой жидкостью твердо-оболочечной воронки корешка, запустевающей после его отрыва. Менингоцеле могут быть выявлены при обычной контрастной или компьютерно-томографической миелографии. Нарушение целостности стволов плечевого сплетения или их внутренней структуры в надключичной области можно визуализировать при помощи МРТ, МР-нейрографии или УЗИ.

Компрессионная плексопатия при синдроме грудного выхода развивается вследствие компрессии первичных стволов плечевого сплетения в заключичной области или над

ней костными, сосудистыми или гипертрофированными мышечными патологическими образованиями.

Клинически проявляется болями в предплечье и кисти, нарушением чувствительности в дерматомах корешков С7, С8, реже С6. Гипертрофией мышц кисти. При обследовании больных важное значение имеет дифференциальная диагностика с компрессионным радикулярным шейным синдромом. Необходимо использовать как можно больший арсенал обследований: обзорная спондилография шейного отдела позвоночника (при необходимости спиральная компьютерная томография с 3D-реконструкцией) для выявления костной патологии, МРТ для исключения дискогенной радикулопатиии, ЭНМГ, УЗИ для верификации мышечной гипертрофии, КТАг при подозрении на наличие сосудистой патологии. При физикальном обследовании применяются провокационные пробы Аллена, Эдсона, реберно-ключичный тест. При подтверждении невральной компрессии на уровне грудного выхода в зависимости от характера компрессии выполняются декомпримирующие остеотомии (резекция I ребра, добавочного ребра), миотомии (иссечение передней лестничной мышцы), сосудистые операции.
Хроническая лучевая компрессионная плексопатия может возникать в разные сроки (от полугода до 2 лет) после дистанционной лучевой терапии по поводу опухолей молочной железы и легких. Причиной является лучевой фиброз как непосредственно нервных стволов, так и окружающих мягких тканей. Над- и подключичная области часто представляют конгломерат плотной на ощупь малоподвижной ткани. Клинически такое поражение может проявляться постепенно нарастающим болевым синдромом в плече, предплечья и кисти. Часто боли носят каузалгический характер. Наряду с болями развиваются чувствительные нарушения, как правило, в дистальных отделах верхней конечности. Двигательные нарушения колеблются от пареза до плегии. Локализация расстройств зависит от области поражения (надили подключичной). С целью диагностики применяют МРТ шейного отдела позвоночника и плечевого сплетения, УЗИ плечевого сплетения, ЭНМГ. Хирургическое лечение возможно, но малоэффективно. Выполняют наружный и внутренний невролиз стволов плечевого сплетения или установку системы хронической противоболевой стимуляции. Как правило, выраженность болевого синдрома можно уменьшить. Получить значимое улучшение двигательной функции удается в единичных случаях.

Лечение тракционных невропатий. Принципиальное значение для определения тактики лечения имеет дифференцировка преганглионарного повреждения - отрыва нервных корешков от спинного мозга, при котором восстановление их невозможно, от постганглионарного, при котором хирургическое вмешательство может быть отложено на 2-6 мес с расчетом на частичное спонтанное восстановление. Тактика определяется характером повреждения и сроком с момента травмы.

Показания к операции в достаточно ранние сроки (2-3 мес) возникают при выявлении полного пре-ганглионарного повреждения, особенно при тяжелом болевого синдрома. Необходимо учитывать, что в этом случае промедление с операцией может привести к развитию комплексного регионарного БС, значительно более резистентного даже к хирургическим методам лечения. В остальных случаях решение об операции обычно принимают через 3-5 мес после травмы. Тип микрохирургического вмешательства определяется характером и выраженностью двигательных нарушений.
При отрыве корешков или массивных повреждениях проводят операции в дистальных отделах сплетения в подключичной области на уровне формирования конечных ветвей. Операция заключается в селективной невротизации. В качестве невротизаторов используют нервы-доноры, имеющие меньшее функциональное значение: межреберные нервы, ветви шейного сплетения и др. Невротизатор мобилизуется, пересекается, и его проксимальный конец сшивается со стволом или ветвью сплетения методом «конец в бок» или с расщеплением нерва-реципиента. В результате аксоны невротизатора прорастают по ходу нервного ствола и появляются движения в иннервируемых им мышцах. Эти движения вначале возникают непроизвольно (например, если в качестве невротизатора использовался межреберный нерв - при дыхании), но затем благодаря функциональной пластичности коры головного мозга и в ходе занятий лечебной физкультурой больной обучается управлять этими движениями.

При возможности восстановления целостности нервных стволов иссекают невромы, рубцы, а целостность восстановливают путем аутотрансплантации с использованием в качестве материала *n. suralis*.

25.3.2. Родовая травма плечевого сплетения (акушерский паралич)

В развитых странах встречается примерно в 1 случае на 1000 живых новорожденных.

Факторы риска: большая масса плода, первые роды, тазовое предлежание и наложение акушерских щипцов.

Биомеханика травмы - низведение плеча при фиксированных и отведенных в противоположную сторону голове и шейном отделе позвоночника. Чаще развивается паралич Эрба. В связи с невысокой энергией травмы и эластичностью тканей происходит только растяжение верхнего первичного ствола, приводящее к нейропраксии, неврологические нарушения более чем в 90% случаев регрессируют самостоятельно, обычно в течение первых суток.

Те же принципы диагностики и лечения применяют при плексопатии и других сплетений (шейного, поясничного, крестцового).

РАДИКУЛОПАТИИ

Предметом нейрохирургии могут быть моноради-кулопатии, обусловленные сдавлением или травматическим повреждением нервного корешка. Следует иметь в виду, что при патологии нескольких корешков (например, при их травматическом отрыве или сдав-лении грыжами межпозвонковых дисков на разных уровнях) следует говорить о множественной (моно) радикулопатии, но не о полирадикулопатии.

Краниальные монорадикулопатии проявляются невралгией соотвествующего черепного нерва. Строго говоря, они не относятся к патологии ПНС, поскольку обусловленный сосудистой компрессией корешка очаг демиелинизации находится в ЦНС. Принципы диагностики и лечения описаны в главе «Функциональная нейрохирургия».

ГАНГЛИОПАТИИ

Чаще всего обусловлены вирусной инфекцией *Variocella zoster*. Показания к хирургическому лечению возникают крайне редко, в случае резистентности тяжелого болевого синдрома к консервативным методам лечения в течение нескольких месяцев. Обычно выполняют химическую или радиочастотную деструкцию пораженного ганглия в амбулаторных условиях, под местной анестезией, противоболевой эффект развивается на операционном столе, но не всегда бывает полным и длительным. В этих случаях применяют другие методы, описанные в главе «Функциональная нейрохирургия».

МОНОНЕВРОПАТИИ

В основе поражения отдельных нервов чаще всего лежит прямая травма либо хроническая компрессия нервного ствола. Предрасполагающими факторами служат поверхностное расположение нерва или его прохождение в узких костных и мышечно-связочных каналах.

25.3.3. Невропатия лицевого нерва

Лицевой нерв в пирамиде височной кости чаще проходит в костном канале. Однако у некоторых лиц канал лицевого нерва незамкнут, и участок нерва проходит непосредственно под слизистой оболочкой пещеры сосцевидного отростка или вообще через ее полость. Поэтому при воспалительных процессах в пазухе и даже при острых респираторных вирусных инфекциях лицевой нерв сдавливается за счет отека слизистой оболочки, в нем вследствие ишемии и, возможно, прямого воздействия вируса возникает зона демиелинизации.
Наряду с этим возможно нарушение функции лицевого нерва вследствие травмы (ЧМТ, челюстно-лице-вой или ятрогенной), гнойно-воспалительного процесса в

сосцевидном отростке, вирусной инфекции, боррелиоза, аутоиммунных процессов, опухоли и т.д.

Для оценки степени нарушения функции лицевого нерва применяют шкалу Хауса-Бракмана (табл. 25.3).

При неэффективности консервативных методов лечения могут использоваться хирургические. Их делят на вмешательства на окружающих лицевой нерв структурах (декомпрессивные), вмешательства на лицевом нерве и корригирующие вмешательства на мягких тканях лица.

1. Декомпрессию лицевого нерва в канале в настоящее время практически не выполняют, поскольку в большинстве случаев нетравматического пареза лицевого нерва его канал исходно не закрыт, и операция не улучшает прогноз. Исключением могут быть редкие ситуации сдавления нерва в канале гематомой при переломе височной кости. Также к декомпрессив-ным могут быть отнесены операции, выполняемые по поводу опухолевого или воспалительного процесса, вызвавшего сдавление лицевого нерва.

2. Вмешательства на лицевом нерве обычно выполняют при неэффективности консервативного лечения в течение 2-4 мес.

В остром периоде операция показана при уверенности в полном анатомическом повреждении нерва - ятрогенном (при операциях на сосцевидном отростке, слюнной железе или на структурах мосто-мозжечкового угла) или травматическом. В этих случаях при возможности поврежденный нерв сшивают «конец в конец» или проводят трансплантацию с использованием *n. suralis.* Однако в связи с недостаточной эффективностью часто вместо трансплантации производят реиннервацию (невротиза-цию) лицевого нерва дистальнее места повреждения нервами-донорами.
При отсутствии уверенности в полном анатомическом повреждении нерва общепринята выжидательная тактика - наблюдение на фоне консервативной терапии на протяжении 2-4 мес. Попытаться несколько ускорить процесс регенерации можно с помощью электростимуляции или корковой магнитной стимуляции. Целесообразно применение массажа лица, электростимуляции мышц и специальных масок, предупреждающих атрофию и растяжение мышц в период дисфункции лицевого нерва. Возможно введение препаратов ботулинического токсина в мимические мышцы противоположной стороны.

Таблица 25.3. Шкала Хауса-Бракмана для оценки степени нарушения функции лицевого нерва

Степень	Функция	Описание
I	Норма	Нормальные движения во всех группах мышц лица
II	Легкая дисфункция	Легкая слабость, определяемая при внимательном осмотре
III	Умеренная дисфункция	Явная слабость без нарушенияформы лица
IV	Среднетяжелая дисфункция	Явная слабость и/или нарушение формы лица

V	Тяжелая дисфункция	Едва заметные движения
VI	Паралич	Отсутствие движений

Если по истечении этого срока признаков восстановления нет, возникают показания к реконструктивной операции на лицевом нерве.

Сутью реконструктивных или пластических операций является реиннервация поврежденного нерва нервом донором. Невротизация осуществляет на уровне общего ствола нерва до места его деления. В качестве доноров используют подъязычный нерв, нисходящую двигательную ветвь шейной петли или нижние ветви противоположного лицевого нерва через вставку из *n. suralis.*Недостатком таких операций является возможное нарушение функции мышц, иннервируемых нервом-донором; движения мимических мышц в той или иной степени восстанавливаются, но симметрии лица обычно достичь не удается.

В некоторых случаях нейрохирургические операции дополняются корригирующими вмешательствами на мягких тканях лица.

25.3.4. Нетравматические невропатии отдельных нервных стволов периферических нервов

Как правило, это невропатии тракционного или компрессионного происхождения.

25.3.4.1. НЕВРОПАТИЯ ЛУЧЕВОГО НЕРВА

Компрессия лучевого нерва может возникать в подмышечной области (во время сна - «сонный» паралич; при неправильном пользовании костылями - «костыльный» паралич); в верхней трети плеча (при сдавлении жгутом, неправильно выполненной инъекции в наружную поверхность плеча), в верхней трети предплечья (при тяжелых переломовывихах локтевого сустава). Реже причиной являются инфекция (сыпной тиф, грипп, пневмония, герпес и др.) или интоксикация (отравление свинцом, алкоголем).
Клинические проявления зависят от уровня поражения нерва. При поражении в подмышечной ямке и верхней трети плеча возникает паралич всех иннерви-руемых им мышц: невозможно разогнуть предплечье и кисть (висячая кисть); отведение I пальца (I палец приведен ко II), наложение III пальца на соседние, супинация предплечья при разогнутой руке; ослаблено сгибание в локтевом суставе; утрачивается локтевой разгибательный рефлекс и снижается карпора-диальный; расстройства чувствительности выражены не резко, чаще в виде парестезий (ползание мурашек, онемение). При поражении нерва в средней трети плеча расстройства чувствительности на плече отсутствуют при остальных вышеописанных симптомов. При поражении нерва в нижней трети плеча и в верхней трети предплечья может сохраняться чувствительность на задней поверхности предплечья, выпадает функция разгибателей кисти и пальцев и нарушается чувствительность на тыле кисти.

Диагностические тесты:

• в положении стоя с опущенными руками невозможны супинация кисти и отведение I пальца;

• невозможно одновременное прикосновение к плоскости тылом кисти и пальцами;

• если кисть лежит на столе ладонью вниз, не удается положить III палец на соседние пальцы; при разведении пальцев (кисти прижаты друг к другу ладонными поверхностями) пальцы пораженной кисти не отводятся, а сгибаются и скользят по ладони здоровой кисти.

Для уточнения уровня поражения наиболее информативными являются ЭНМГ и УЗИ.

25.3.4.2. НЕВРОПАТИЯ ЛОКТЕВОГО НЕРВА

Этиология

Чаще всего это компрессия нерва в области локтевого сустава, возникающая у лиц, которые работают с опорой на локоть. Компрессия может локализоваться в локтевой борозде позади медиального надмыщелка или у места выхода нерва, где он сдавливается фиброзной аркой между головками локтевого сгибателя запястья (синдром локтевого нерва). Изолированное поражение нерва наблюдается при переломах внутреннего мыщелка плеча и при надмыщелковых переломах. Компрессия нерва может возникать и на уровне запястья, в том числе при фиксации рук возбужденного больного. Иногда поражение нерва наблюдается при сыпном и брюшном тифе и других острых инфекциях.

Клинические проявления

Появляются онемение и парестезии в области IV и V пальцев, а также по локтевому краю кисти до уровня запястья. Возможно нарастающее снижение силы в приводящих и отводящих мышцах пальцев. Кисть при этом напоминает когтистую лапу.

Вследствие сохранности лучевого и срединного нервов основные фаланги пальцев резко разогнуты, а средние - согнуты. V палец обычно отведен. Отмечаются гипестезия или анестезия в области уль-нарной половины IV и всего V пальца с ладонной стороны, а также V, IV и половины III пальца на тыле кисти. Атрофируются мелкие мышцы кисти: межкостные, червеобразные, возвышений мизинца и I пальца.

Для постановки диагноза прибегают к специальным приемам:

• при сжатии кисти в кулак V, IV и отчасти III пальцы сгибаются не полностью;

• при плотно прилегающей к столу кисти царапать мизинцем по столу невозможно;

• в этом же положении кисти невозможны разведение и приведение пальцев, особенно IV и V;

• при пробе бумага не удерживается выпрямленным I пальцем, не сгибается концевая фаланга I пальца (функция, осуществляемая длинным сгибателем I пальца, иннервируемого срединным нервом).

Из инструментальных диагностических методик основными являются ЭНМГ и УЗИ.

25.3.4.3. НЕВРОПАТИЯ СРЕДИННОГО НЕРВА

Этиология. В подмышечной области и на уроне плеча компрессия срединного нерва встречается редко (фиксация рук возбужденного больного). На плече нерв может быть сдавлен «шпорой», расположенной на внутренней поверхности плечевой кости на 5-6 см выше медиального надмыщелка (обнаруживается на рентгенограммах). Основные причины компрессионной невропатии срединного нерва - сдавление круглым пронатором в верхней трети предплечья (синдром круглого пронатора) и поперечной связкой в карпальном канале (карпальный туннельный синдром). Клинические проявления. Боли в I, II, III пальцах, обычно выраженные (при карпальном туннельном синдроме - ночные), болезненность на внутренней поверхности предплечья. Страдает пронация, ослабляется ладонное сгибание кисти, нарушаются сгибание I, II и III пальцев и разгибание срединных фаланг II и III пальцев. Наиболее отчетливо выявляется атрофия мышц в области возвышения I пальца, в результате чего он устанавливается в одной плоскости со II пальцем; это приводит к развитию формы кисти, напоминающей обезьянью лапу. Поверхностная чувствительность нарушается в области радиальной части ладони и на ладонной поверхности I, II, III пальцев и половины IV пальца.

Основные диагностические тесты для выявления двигательных расстройств:

• при сжимании кисти в кулак (I, II и отчасти III пальцы не сгибаются);

• при прижатии кисти ладонью к столу царапающие движения II пальцем не удаются;

• больной не может вращать I палец вокруг другого (симптом мельницы) при скрещенных остальных пальцах;

• нарушено противопоставление I и V пальцев. Инструментальная диагностика такая же, как и при прочих мононевропатиях.

25.3.4.4. ТУННЕЛЬНЫЕ МОНОНЕВРОПАТИИ

Развиваются вследствие хронического сдавления нерва в узком костном, костно-фиброзном или фиброзном канале из-за деформирующих процессов в анатомических структурах, формирующих этот канал. При хронической компрессии в равной степени страдают как миелиновые, так и безмиелиновые чувствительные волокна. Вначале возникает локальная демиелиниза-ция и затем, если сдавление своевременно не устранено, вероятно развитие валлеровской дегенерация поврежденных аксонов. При хронической компрессии наблюдается сочетание двигательных и чувствительных

нарушений с болями, которые по причине локальной демиелинизации часто иррадиируют не только дистально, но и проксимально от места компрессии.

Предрасположены к развитию туннельных синдромов больные с:

• ревматоидным артритом и другими коллагеновы-ми заболеваниями (сужение канала происходит за счет утолщения связок). Туннельная невропатия одного или нескольких нервов развивается почти у 50% больных ревматоидным артритом;

• подагрой (происходит сужение канала за счет тофусов и реактивных изменений);

• сахарным диабетом (происходит накопление сорбитола в шванновских клетках);

• акромегалией (происходит сужение канала за счет пролиферации суставного хряща и надкостницы);
• гипотиреозом (происходит отложение гликогена в шванновских клетках);

• амилоидозом (происходит отложение амилоида как при первичном, так и при вторичном - миеломная болезнь - амилоидозе);

• рассеянным склерозом (нарушение обмена миелина);

• алкоголизмом (нарушение синтеза миелина за счет дефицита тиамина).

Имеет значение генетическая предрасположенность (особенности обмена миелина, как и при невропатиях черепных нервов).

Намного (в 4 раза) чаще туннельные невропатии развиваются у женщин, особенно на фоне беременности или приема пероральных комбинированных эстро-генно-гестагенных контрацептивов (патогенез неясен).

25.3.4.5. НЕВРОПАТИЯ БОЛЬШОГО ЗАТЫЛОЧНОГО НЕРВА

Большой затылочный нерв - чувствительный, парный, формируется корешком C2, выходит между первым и вторым шейными позвонками и идет почти вертикально вверх в 2,5 см от средней линии, иннер-вирует кожу затылочной и заднетеменной области.

Этиология

Травма самого нерва или шейного отдела позвоночника, атлантоаксиальная нестабильность (часто встречается при ревматоидном артрите), гипертрофия связки между C_I- и C_{II}-позвонками.

Клиническая картина

Боли в зоне иннервации, усиливающиеся ночью и в определенных положениях головы. Характерна резкая болезненность в триггерной точке на уровне верхней выйной линии.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение показано только в случае прямой связи с нестабильностью шейного отдела позвоночника или при отсутствии эффекта от консервативной терапии. Производится стабилизация.

25.3.4.6. СИНДРОМ ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА

Самый распространенный вид туннельной невропатии. Характеризуется сдавлением срединного нерва в запястном канале.

Развивается чаще при хронической травматиза-ции (как правило, профессиональной). Реже возникает в результате кратковременного сдавления нерва, например, в борьбе или при фиксации рук возбужденных больных вязкой или наручником.

Клинические проявления

Описаны выше. Вначале симптомы носят преходящий характер, в дальнейшем становятся постоянными. Диагностическую ценность имеют перкуссия срединного нерва в зоне запястного канала (положительный симптом Тинеля). Сгибание кисти в течение 2 мин усиливает симптоматику (признак Фалена).

При отсутствии эффекта от консервативной терапии хирургическое лечение заключается в рассечении карпальной связки прямым или эндоскопическим способом.

25.3.4.7. СИНДРОМ КРУГЛОГО ПРОНАТОРА

Развивается за счет сдавления срединного нерва между головками круглого пронатора в результате прямой травмы либо хронической травматизации при повторной пронации руки с фиксированным грузом (встречается у рабочих строительных и других специальностей, спортсменов и др.).

Клиническая картина

Проявляется болями и слабостью в мышцах предплечья и кисти, вынуждающие отпустить груз, характерны парестезии в области !иП пальцев. Боль и слабость быстро проходят при снятии нагрузки, но при повторении движения появляются вновь.

Показания к хирургической декомпрессии возникают при неэффективной консервативной терапии и невозможности больного отказаться от вида деятельности, вызывающей возникновение указанного синдрома. Заключается в частичном рассечении мышцы и внешней декомпрессии нерва.

25.3.4.8. СИНДРОМ КОМПРЕССИИ ГЛУБОКОЙ ВЕТКИ ЛУЧЕВОГО НЕРВА В СУПИНАТОРЕ КИСТИ

Глубокая ветвь проходит в канале, который образован мышцей-супинатором и шейкой лучевой кости, по наружной поверхности. Этот канал называют лучевым. Мышца-

супинатор является крупной мышцей, за счет нее осуществляется супинация предплечья (наружная ротация). Гипертрофия мышцы или ее руб-цовое перерождение в результате травмы может привести к компрессии нерва. Показания к хирургическому лечению такие же, как и при других невропатиях. Операция заключается в парциальной миотомии в области прохождения лучевого нерва.

25.3.4.9. НЕВРОПАТИЯ БЕДРЕННОГО НЕРВА

Может быть обусловлена его сдавленнием в месте выхода в области паховой связки. Больные жалуются на боли в паху, которые иррадиируют по переднев-нутренней поверхности бедра и колена. С течением времени возникают чувствительные и двигательные нарушения, гипотрофия, а затем и атрофия четырехглавой мышцы бедра. Важным диагностическим методом является ультразвуковая диагностика.

Хирургическое лечение заключается в рассечении паховой связки.

25.3.4.10. НЕВРАЛГИЯ НАРУЖНОГО КОЖНОГО НЕРВА БЕДРА

Невралгия проявляется мучительными болезненными ощущениями по передненаружной поверхности бедра (болезнь Рота). Причиной является сдавление нерва в канале, сформированном паховой складкой.

Синдром грушевидной мышцы

Седалищный нерв может сдавливаться спазмиро-ванной грушевидной мышцей. Боли жгучие, сильные, сопровождаются парестезиями, распространяются по наружной поверхности голени и стопы. Характерно усиление болей при внутренней ротации бедра, при ноге, согнутой в тазобедренном и коленном суставах. Пальпация грушевидной мышцы также усиливает боль. В диагностике этого синдрома может помочь МРТ и КТ области малого таза, при которых можно выявить утолщение грушевидной мышцы. Аналогичные данные можно получить и при УЗИ ягодичной области. Высокой информативностью обладает тангенциальная МРТ, которая позволяет проследить седалищный нерв на протяжении и выявить его компрессию в области подгрушевидного пространства. Хирургическое лечение заключается в парциальном рассечении нижнего края грушевидной мышцы над седалищным нервом. Вмешательство предпочтительно выполнять из малоинвазивного трансъягодичного доступа с эндоскопической ассистенцией.

Невропатия малоберцового нерва. Компрессия общего малоберцового нерва может возникать на уровне головки малоберцовой кости при неправильном положении конечности, в частности у лиц, которые любят сидеть, закинув ногу на ногу.
Клинически это проявляется слабостью тыльного сгибателя стопы, ослабляется поворот стопы кнаружи. Отмечается онемение наружной поверхности голени и стопы. Больные ходят, шлепая стопой. Снижена чувствительность в области наружной поверхности голени и стопы. Диагностика проводится по схеме принятой для

обследования туннельных невропатий. Хирургическое лечение заключается в наружной декомпрессии ствола нерва и при наличии грубых рубцов его транспозиции под латеральную головку икроножной мышцы.

Невропатия большеберцового нерва Компрессия большеберцового нерва может возникать в месте его прохождения за внутренней лодыжкой (тарзальный канал), а также на стопе в зоне предплюсневого канала. Она проявляется в слабости сгибания стопы и пальцев. Может возникать боль, покалывание вдоль подошвы и основания пальцев стопы, онемение в этой области. В процесс может вовлекаться медиальная или латеральная ветвь подошвенного нерва. При поражении первой отмечаются неприятные ощущения в медиальной части стопы, при поражении второй - по боковой поверхности стопы. Возникают также расстройства чувствительности на медиальной или наружной поверхности стопы. Хирургическое лечение заключается в декомпрессии нерва на уровне тарзального канала (открытой или эндоскопической) или ревизии нерва на уровне внутреннего края свода стопы.

25.3.5. Хирургические вмешательства при травматических повреждениях периферических нервов

Травма нерва бывает открытой и закрытой. В случае открытой травмы при неразмозженной и чистой ране (ранение стеклом, ранение во время операции) может быть выполнен первичный шов нерва. При загрязненной, размозженной ране или закрытой травме может быть выполнен первично отсроченный (до 8 нед) или вторичный (через 2-4 мес) шов нерва.
Цель операции - создать условия для реинервации (прорастания аксонов по футлярам погибших нервных волокон). Успех оперативного вмешательства зависит от точности анатомического сопоставления концов поврежденных нервов без их натяжения. Это достигается использование микрохирургической техники: микроскопа и специального шовного материала. В последнее время при небольших дефектах нерва также применяют трубчатые аллотрансплантаты.

Оперативное вмешательство состоит из нескольких этапов. При полном анатомическом перерыве нерва его проксимальный и дистальные отрезки, как правило, вовлечены в рубцово-спаечный процесс. Первым этапом проводится невролиз - освобождение отрезков нерва. Вторым этапом иссекают края нерва до появления нормальной фасцикулярной структуры. Затем определяют, можно ли сблизить концы нерва без натяжения. Это может быть выполнено путем мобилизации нерва или перемещения его ствола в новое, более короткое ложе. При этом надо иметь в виду, что нервный ствол может быть выделен без опасения нарушить его кровоснабжение на участке, длина которого равна его 50 диаметрам. Необходимо заметить, что сближать концы нерва при помощи сгибания конечности крайне не желательно. Если концы нерва сопоставить невозможно, необходимо использовать

трансплантаты. Они формируются из нервов, имеющих меньшее функциональное значение. Для этой цели обычно используют поверхностные чувствительные нервы - поверхностный малоберцовый, срединный кожный нерв предплечья и некоторые другие.

Шов поврежденного нерва осуществляется таким образом, чтобы пораженные фасцикулы были сопоставлены друг с другом. Швы могут быть наложены на эпи-неврий или периневрий. Количество швов должно быть минимальным, но достаточным, чтобы добиться правильного сопоставления отдельных фасцикул. Большое количество швов приводит к пролиферации соединительной ткани и затрудняет регенерацию нерва. При большом расстоянии между концами нерва, как было указано выше, применяется трансплантация. Количество трансплантатов рассчитывается таким образом, чтобы они закрыли всю площадь пересеченного нервного ствола без пропуска фасцикулярных групп. В противном случае возможно формирование невромы в месте шва. После завершения операции при необходимости возможна иммобилизация конечности до 4 недель.

При тупой травме нерва возможно повреждение его внутренней структуры с последующим формированием внутриствольной невромы или внутристволь-ного фиброза. В этих случаях выполняют внутренний невролиз, а если этого недостаточно, иссечение пораженного участка нервного ствола с его последующей реконструкцией с помощью трансплантата.

25.4. СИНДРОМ ГИЙЕНА-БАРРЕ

М.А. Пирадов

СГБ - острая воспалительная полирадикулонев-ропатия аутоиммунного генеза, характеризующаяся периферическими параличами и, в большинстве случаев, белково-клеточной диссоциацией в ликворе.

Код по МКБ-10: G61.0. Синдром Гийена-Барре.

25.4.1. Классификация

В настоящее время в рамках СГБ выделяют основные клинические варианты.

• Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия - наиболее частая (85-90%), классическая форма СГБ.

• Аксональные формы СГБ наблюдают значительно реже (10-15%). Острая моторная аксональ-ная невропатия характеризуется изолированным поражением двигательных волокон, наиболее распространена в странах Азии (Китай) и Южной Америки. При острой моторно-сенсорной аксональной невропатии поражаются как двигательные, так и чувствительные волокна, эта форма ассоциируется с затяжным течением и неблагоприятным прогнозом.

• Синдром Миллера-Фишера (не более 3% случаев) характеризуется офтальмоплегией, мозжечковой атаксией и арефлексией при обычно слабовыраженных парезах.

Помимо основных вариантов, в последнее время также выделяют еще несколько атипичных форм заболевания - острую пандизавтономию, острую сенсорную невропатию и острую краниальную ПНП, наблюдающихся весьма редко.

25.4.2. Эпидемиология

Заболеваемость в мире составляет от 0,4 до 4 случаев на 100 000 населения в год, в России - 1,8 на 100 000 населения. СГБ наблюдается в любых возрастных группах, однако чаще у лиц 30-50 лет, с равной частотой у мужчин и у женщин. Расовые, географические и сезонные различия заболеваемости для СГБ в целом не характерны, возможное исключение составляют случаи острой моторной аксональ-ной невропатии, которые наиболее распространены в Китае и обычно ассоциируются с кишечной инфекцией, обусловленной *Campylobacter jejuni,* и поэтому несколько чаще возникают в летнее время.

25.4.3. Диагностика

25.4.3.1. АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

При сборе анамнеза необходимо уточнить следующие моменты.

• Наличие провоцирующих факторов. В 80-85% случаев развитию СГБ за 1-3 нед предшествуют те или иные заболевания.

◊ Инфекции ЖКТ, верхних дыхательных путей или другой локализации. С наибольшим постоянством выявляют ассоциацию с кишечной инфекцией, вызванной *Campylobacter jejuni*. У лиц, перенесших кампилобактериоз, риск развития СГБ в течение 2 мес после заболевания приблизительно в 100 раз выше, чем в общей популяции. СГБ также может развиться после инфекций, вызванных герпес-вирусами (цитомегаловирус, ВЭБ, вирус *varicella-zoster), Haemophilus influenzae,* микоплазмами, кори, паротита, *Borrelia burgdorferi* и пр. Кроме того, СГБ может развиться при ВИЧ-инфекции.

◊ Вакцинация (антирабическая, противостолбнячная, противогриппозная и пр.).

◊ Оперативные вмешательства, включая аборты, а также травмы любой локализации.

◊ Прием некоторых лекарственных средств (тромболитические препараты, изотретино-ин и др.) или контакт с токсичными субстанциями.

◊ Иногда СГБ развивается на фоне аутоиммунных (системная красная волчанка) и опухолевых (лимфогранулематоз и другие лимфомы) заболеваний.

25.4.3.2. ПЕРВЫЕ СИМПТОМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПОРЯДОК ИХ ПОЯВЛЕНИЯ И ДИНАМИКА

В типичных случаях СГБ начинается с мышечной слабости и/или сенсорных расстройств (чувство онемения, парестезии) в нижних конечностях, которые через несколько часов или суток распространяются на верхние конечности. Иногда парезы и нарушения чувствительности одновременно появляются в руках и ногах. Реже заболевание дебютирует болями в мышцах конечностей или пояснично-крестцовой области. В редких случаях первым проявлением становятся поражения ЧН (нарушения глотания и фонации, глазодвигательные расстройства). Общие симптомы, в частности лихорадка, для СГБ не характерны.
Неврологическое обследование направлено на выявление и оценку выраженности основных симптомов СГБ - двигательных, чувствительных и вегетативных расстройств.

• Степень двигательных нарушений при СГБ значительно варьирует - от минимальной мышечной слабости до тетраплегии. Парезы обычно симметричные и больше выражены в нижних конечностях. Иногда возможно незначительное одностороннее преобладание мышечной слабости. Характерны гипотония и отсутствие или существенное снижение сухожильных рефлексов. Чтобы объективизировать степень двигательных нарушений, целесообразно использовать Североамериканскую шкалу тяжести двигательного дефицита (табл. 25.4), что также важно при определении показаний к проведению специфической терапии.

Таблица 25.4. Североамериканская шкала тяжести двигательного дефицита

Степень выраженности	Признаки
0	Норма
I	Минимальные двигательные расстройства
II	Способность проходить 5 м без поддержки (опоры)
III	Способность проходить 5 м с поддержкой (опорой)
IV	Невозможность проходить 5 м с поддержкой или опорой (прикованность к постели или инвалидной коляске)
V	Необходимость проведения ИВЛ

• У трети больных развивается дыхательная недостаточность.

• В большинстве случаев имеются расстройства поверхностной чувствительности в виде легкой или умеренной гипоили гиперестезии по полиневритическому типу (по типу «носков и перчаток»). Часто отмечают боли в бедрах, поясничной и ягодичной областях. Они могут быть как ноцицептивными (мышечными), так и невропатическими (обусловленными поражением сенсорных нервов). Расстройства глубокой чувствительности (особенно вибрационной и мышечно-суставного чувства), бывающие очень грубыми (вплоть до полной утраты), выявляют приблизительно у половины больных.

• Поражения ЧН наблюдают у большинства больных. Возможно вовлечение в процесс любых ЧН (за исключением I и II пар), но с наибольшим постоянством наблюдают поражение VII, IX и X пар, что проявляется парезом мимических мышц и бульбарными нарушениями.

• Вегетативные расстройства наблюдаются более чем у половины больных и могут быть представлены следующими нарушениями.
◊ Транзиторная или стойкая АГ или, реже, артериальная гипотензия.

◊ Сердечные аритмии, чаще всего синусовая тахикардия.

•Ф Расстройство потоотделения [локальный (ладоней, стоп, лица) или общий гипергид-

Ф Нарушения функций ЖКТ (запор, диарея, в редких случаях кишечная непроходимость).

◊ Нарушения функций тазовых органов (обычно задержка мочи) возникают редко, они обычно слабовыраженные и транзиторные.

◊ При синдроме Миллера-Фишера в клинической картине доминирует атаксия, которая обычно имеет черты мозжечковой, в редких случаях - смешанной (мозжечково-сенситивной), и частичная или тотальная офтальмоплегия, возможно также поражение других ЧН (VII, IX, X). Парезы обычно слабовыраженные, у четверти больных присутствуют расстройства чувствительности.

Диагностические критерии СГБ (ВОЗ, 1993) представлены в табл. 25.5.

Источник KingMed

Таблица 25.5. Диагностические критерии синдрома Гийена-Барре

Признаки, необходимые для постановки диагноза
А. Прогрессирующая мышечная слабость более чем в одной конечности. В. Арефлексия (отсутствие сухожильных рефлексов)
Признаки, поддерживающие диагноз
А. Клинические признаки (перечислены в порядке значимости) 1. Прогрессирование: мышечная слабость развивается быстро, но прекращает прогрессировать в течение 4 нед после начала заболевания. 2. Относительная симметричность: симметричность редко бывает абсолютной, но при поражении одной конечности противоположная также поражается (комментарий: пациенты часто сообщают об асимметричности симптоматики в начале заболевания, однако к моменту объективного обследования поражения, как правило, симметричные). 3. Субъективные и объективные симптомы нарушения чувствительности. 4. Поражение ЧН: парез мимических мышц. 5. Восстановление: обычно начинается через 2-4 нед после того, как прекращает прогрессировать заболевание, но иногда может задерживаться на несколько месяцев. У большинства пациентов наблюдают полное восстановление функций. 6. Вегетативные нарушения: тахикардия, сердечные аритмии, постуральная артериальная гипотензия, АГ, вазомоторные расстройства.

Окончание табл. 25.5

7. Отсутствие лихорадки в дебюте заболевания (в некоторых случаях лихорадка в дебюте заболевания возможна вследствие интеркуррентных заболеваний или других причин; наличие лихорадки не исключает СГБ, но повышает вероятность наличия другого заболевания, в частности полиомиелита)
В. Варианты 1. Выраженные расстройства чувствительности с болями. 2. Прогрессирование более 4 нед. Иногда возможно про-грессирование заболевания в течение многих недель или наличие нетяжелых рецидивов. 3. Прекращение прогрессирования без последующего восстановления или сохранение выраженной стойкой резидуальной симптоматики. 4. Функции сфинктеров: обычно сфинктеры не поражаются, но в некоторых случаях возможны нарушения мочеиспускания. 5. Поражение ЦНС: при СГБ поражается ПНС, достоверных доказательств возможности поражения ЦНС нет. У некоторых пациентов бывают грубая атаксия мозжечкового характера, патологические стопные знаки разгибательного типа, дизартрия или нечеткий уровень сенсорных нарушений (подразумевающий проводниковый тип нарушений), однако они не исключают диагноза СГБ, если имеются другие типичные симптомы
С. Изменения ликвора ЦСЖ, подтверждающие диагноз 1. Белок: обычно через 10-15 сут после начала заболевания концентрация белка в ликворе ЦСЖ повышается (в течение первой недели она может быть нормальной). 2. Цитоз: содержание мононуклеарных лейкоцитов в ликворе ЦСЖ до 10 в 1 мкл (при содержании лейкоцитов 20 в 1 мкл и более необходимо тщательно обследование. Если их содержание более 50 в 1 мкл, диагноз СГБ отвергают; исключение составляют пациенты с ВИЧ-инфекцией и Лайм-боррелиозом)
Признаки, вызывающие сомнения в диагнозе
1. Выраженная стойкая асимметрия парезов. 2. Стойкие тазовые нарушения. 3. Наличие тазовых нарушений в дебюте заболевания. 4. Содержание мононуклеарных лейкоцитов в ликворе ЦСЖ более 50 в 1 мкл.

5. Наличие в ликворе ЦСЖ полиморфноядерных лейкоцитов. 6. Четкий уровень расстройств чувствительности
Признаки, исключающие диагноз
1. Злоупотребление в настоящее время летучими органическими растворителями (токсикомания). 2. Нарушения обмена порфиринов, подразумевающие диагноз острой перемежающейся порфирии (повышенная экскреция с мочой порфобилиногена или аминолевулиновой кислоты). 3. Недавно перенесенная дифтерия. 4. Наличие симптомов невропатии вследствие интоксикации свинцом (парез мышц верхних конечностей, иногда асимметричный, с выраженной слабостью разгибателей кисти) или подтверждение интоксикации свинцом. 5. Наличие изолированных сенсорных нарушений*. 6. Достоверный диагноз другого заболевания, проявляющегося схожей с СГБ симптоматикой (полиомиелит, ботулизм, токсическая ПНП)

* В последнее время некоторые авторы в качестве редкой атипичной формы СГБ рассматривают острую сенсорную невропатию, проявляющуюся исключительно чувствительными нарушениями.

25.4.3.3. ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

• Общеклинические исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи).

• Биохимический анализ крови: концентрация электролитов сыворотки, газовый состав артериальной крови. При планировании специфической терапии IgG необходимо определение фракций Ig в крови. Низкая концентрация IgA обычно связана с его наследственным дефицитом, в таких случаях высок риск развития анафилактического шока (терапия Ig противопоказана).

• Исследования ликвора ЦСЖ (цитоз, концентрация белка).

• Серологические исследования при подозрении на этиологическую роль тех или иных инфекций (маркеры ВИЧ, цитомегаловирус, ВЭБ, *Borrelia burgdorferi, Campylobacter jejuni* и т.д.). При подозрении на полиомиелит необходимы вирусологические и серологические (титр антител в парных сыворотках) исследования.

• ЭМГ, результаты которой имеют принципиальное значение для подтверждения диагноза и определения формы СГБ (табл. 25.6). Следует учитывать, что результаты ЭМГ могут быть нормальными в течение первой недели заболевания.

Таблица 25.6. Нейрофизиологические критерии классификации синдрома Гийена-Барре

Норма (все приведенные ниже признаки должны присутствовать во всех исследованных нервах)
1. Дистальная моторная латентность <100% верхней границы нормы. 2. Сохранность F-волны и ее латентность <100% верхней границы нормы. 3. СРВ >100% нижней границы нормы. 4. Амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке >100% нижней границы нормы. 5. Амплитуда М-ответа при стимуляции в проксимальной точке >100% нижней границы нормы.

6. Отношение «амплитуда М-ответа при стимуляции в проксимальной точке : амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке» >0,5
Первично-демиелинизирующее поражение (необходимо наличие по меньшей мере одного из признаков по крайней мере в двух исследованных нервах либо наличие двух признаков в одном нерве, если все остальные нервы невозбудимы и амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке >10% нижней границы нормы). 1. СРВ <90% нижней границы нормы (<85%, если амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке <50% нижней границы нормы). 2. Дистальная моторная латентность >110% верхней границы нормы (>120%, если амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке <100% нижней границы нормы). 3. Отношение амплитуда М-ответа при стимуляции в проксимальной точке : амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке» <0,5 и амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке >20% нижней границы нормы. 4. Латентность F-волны >120% верхней границы нормы
Первично-аксональное поражение Отсутствие всех перечисленных выше признаков демиелини-зации во всех исследованных нервах (допустимо наличие одного из них в одном из нервов, если амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке <10% нижней границы нормы) и амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке <80% нижней границы нормы по крайней мере в двух нервах

Окончание табл. 25.6

Отсутствие возбудимости нервов* М-ответ при стимуляции в дистальной точке не удается вызвать ни в одном из нервов (или удается вызвать только в одном нерве при его амплитуде <10% нижней границы нормы)
Неопределенное поражение Не соответствует критериям ни одной из перечисленных выше форм

* Эта форма может включать случаи первичной тяжелой аксо-нопатии, тяжелой дистальной демиелинизации с блоком проведения и вторичной валлеровской дегенерацией после демиелинизации; нейрофизиологически их различить невозможно.

• Методы нейровизулизации (МРТ) не позволяют подтвердить диагноз СГБ, но могут быть необходимы для дифференциальной диагностики с патологией ЦНС (острое нарушение мозгового кровообращения, энцефалиты, миелиты).

• ЭКГ.

• Мониторинг функции внешнего дыхания (определение ЖЕЛ) для своевременного выявления показаний к переводу пациента на ИВЛ.

• В тяжелых случаях (особенно при быстром про-грессировании заболевания, наличии бульбарных нарушений, выраженных вегетативных расстройств), а также при проведении ИВЛ необходим мониторинг основных витальных показателей (в условиях отделения интенсивной терапии): АД, ЭКГ, пульсовой оксиметрии, функции внешнего дыхания и других (в зависимости от конкретной клинической ситуации и проводимой терапии).

25.4.4. Дифференциальная диагностика

СГБ необходимо дифференцировать от других заболеваний, проявляющихся острыми периферическими парезами, прежде всего от полиомиелита (особенно у детей

раннего возраста) и других ПНП (дифтерийная, порфирийная). Кроме того, сходную клиническую картину могут иметь поражения спинного мозга и ствола головного мозга (поперечный миелит, инсульт в вертебрально-базилярной системе) и заболевания с нарушением нервно-мышечной передачи (миастения, ботулизм).

• При дифференциальной диагностике с полиомиелитом следует учитывать данные эпидемиологического анамнеза, наличие в дебюте заболевания лихорадки, симптомов со стороны ЖКТ, асимметричность поражения, отсутствие объективных расстройств чувствительности, высокий цитоз в ликворе ЦСЖ. Диагноз полиомиелита подтверждают с помощью вирусологического или серологического исследований.

• ПНП при острой перемежающейся порфирии может напоминать СГБ, но, как правило, сопровождается разнообразной психопатологической симптоматикой (бред, галлюцинации и пр.) и выраженными абдоминальными болями. Диагноз подтверждают, выявляя повышенную концентрацию порфобилиногена в моче.

• Для поперечного миелита характерны ранние и стойкие нарушения функций тазовых органов, наличие уровня чувствительных расстройств, отсутствие поражения ЧН.

• Симптоматика, напоминающая таковую при СГБ, возможна при обширных инфарктах ствола головного мозга с развитием тетрапареза, который в острый период имеет черты периферического. Однако для таких случаев характерны острое развитие (обычно в течение нескольких минут) и в большинстве случаев угнетение сознания (кома), чего не наблюдают при СГБ. Окончательно диагноз подтверждают с помощью МРТ.

• Миастения отличается от СГБ вариабельностью симптоматики, отсутствием чувствительных расстройств, характерными изменениями сухожильных рефлексов. Диагноз подтверждают с помощью ЭМГ (выявление феномена декремента) и фармакологических проб.

• Для ботулизма, помимо соответствующих эпидемиологических данных, характерны нисходящий тип распространения парезов, сохранность в части случаев сухожильных рефлексов, отсутствие чувствительных расстройств и изменений в ликворе ЦСЖ.

25.4.5. Показания к консультации других специалистов

• Лечение пациентов с тяжелыми формами СГБ проводят совместно с врачами отделения реанимации и интенсивной терапии.

• При выраженных сердечно-сосудистых нарушениях (стойкая выраженная АГ, аритмии) может потребоваться консультация кардиолога.

25.4.6. Лечение

25.4.6.1. ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

Поддержание жизненно важных функций при тяжелых формах, купирование аутоиммунного процесса с помощью специфической терапии, профилактика осложнений.

25.4.6.2. ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Все больные СГБ подлежат госпитализации в стационар с отделением реанимации и интенсивной терапии.

25.4.6.3. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Приблизительно в 30% случаев СГБ развивается тяжелая дыхательная недостаточность (вследствие пареза диафрагмы и дыхательных мышц), обусловливающая необходимость ИВЛ. Показания к интубации с проведением дальнейшей ИВЛ - снижение ЖЕЛ до 18-20 мл/кг (основное показание), P_aO_2 <60 мм рт. ст. или S_aO_2 <95% при дополнительной ингаляции кислорода, P_aCO_2 >50 мм рт.ст. Продолжительность ИВЛ (от нескольких дней до месяцев) определяют индивидуально, ориентируясь на ЖЕЛ, восстановление глотания и кашлевого рефлекса и общую динамику состояния. Отключают больного от аппарата ИВЛ постепенно, через стадию перемежающейся принудительной вентиляции.

В тяжелых случаях с выраженными парезами принципиальное значение для предупреждения осложнений, связанных с длительной обездвиженностью больного (пролежни, инфекции, тромбоэмболические осложнения и пр.), имеет правильный уход: периодические (каждые 2 ч или чаще) повороты пациента с боку на бок, дважды в сутки обработка кожных покровов антисептиками, профилактика аспирации [санация полости рта и носа, кормление через назо-гастральный зонд, туалет трахеи и бронхов (при проведении ИВЛ - каждые 2 ч)], контроль за функциями мочевого пузыря и кишечника, пассивная гимнастика и массаж конечностей и т.п.

При стойкой брадиаритмии с угрозой развития асистолии может потребоваться установка временного водителя ритма сердца.

25.4.6.4. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ И ПЛАЗМАФЕРЕЗ

В качестве специфической терапии СГБ, направленной на купирование аутоиммунного процесса, в настоящее время применяют пульс-терапию IgG и плазмаферез. Методы специфической терапии показаны при тяжелом (оценка по Североамериканской шкале тяжести двигательного дефицита 4 и 5 баллов) и среднетяжелом (2-3 балла) течении заболевания. Эффективность обоих методов приблизительно одинакова, их одновременное проведение нецелесообразно. Метод лечения выбирают индивидуально, с учетом доступности, возможных противопоказаний и пр.

• Плазмаферез - эффективный метод лечения СГБ, значительно уменьшающий выраженность парезов, продолжительность ИВЛ и улучшающий функциональный исход. Обычно проводят 4-6 операций с интервалом в один день; объем замещаемой плазмы за одну операцию должен быть не менее 40 мл/кг. В качестве замещающих сред используют 0,9% раствор натрия хлорида, декстран [ср. мол. масса 35 000-45 000], раствор альбумина человека. Плазмаферез относительно противопоказан при печеночной недостаточности, тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы, нарушениях свертывания крови, наличии инфекций. Возможные осложнения - гемодинамические расстройства (падение АД), аллергические реакции, нарушения электролитного состава, геморрагические нарушения, гемолиз. Все они наблюдаются довольно редко.

• IgG вводят внутривенно в дозе 0,4 г/кг один раз в день в течение 5 дней. Лечение Ig, как и плаз-маферез, уменьшает продолжительность пребывания на ИВЛ и улучшает функциональный исход. Наиболее частые побочные эффекты - головные и мышечные боли, лихорадка, тошнота; их выраженность можно уменьшить, снизив скорость инфузии. Тяжелые побочные эффекты, такие как тромбоэмболия, асептический менингит, гемолиз, острая почечная недостаточность и пр., наблюдают крайне редко. Иммуноглобулин человека нормальный противопоказан при врожденном дефиците IgA и наличии в анамнезе анафилактических реакций на препараты Ig.

25.4.6.5. СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

• Инфузионная терапия для коррекции нарушений кислотно-основного, водно-электролитного балансов, выраженной артериальной гипотензии.

• При стойкой выраженной АГ назначают анти-гипертензивные препараты (β-адреноблокаторы

или блокаторы медленных кальциевых каналов).

• При выраженной тахикардии назначают β-адреноблокаторы (пропранолол), при брадикардии - атропин.

• При развитии интеркуррентных инфекций необходима антибиотикотерапия (применяют препараты широкого спектра действия, например фторхинолоны).

• Для профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии назначают низкомолекулярный гепарин в профилактических дозах дважды в сутки).

• При болях ноцицептивного происхождения (мышечные, механические) рекомендуют аце-тамиофен или НПВС, в случае невропатического характера боли препаратами выбора являются габапентин, карбамазепин, прегабалин.

25.4.6.6. ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При необходимости длительной (более 7-10 сут) ИВЛ целесообразно наложение трахеостомы. При тяжелых и длительных бульбарных нарушениях может потребоваться наложение гастростомы.

25.4.7. Дальнейшее ведение

После окончания острого периода необходимы комплексные реабилитационные мероприятия, план которых составляют индивидуально в зависимости от выраженности резидуальной симптоматики (ЛФК, массаж и пр.; тепловые процедуры противопоказаны!).

25.4.8. Обучение пациента

Пациентов, перенесших СГБ, следует информировать о необходимости соблюдать охранительный режим не менее 6-12 мес после окончания заболевания. Недопустимы физические перегрузки, перегревание, переохлаждение, избыточная инсоляция, прием алкоголя. Также в этот период следует воздерживаться от вакцинации.

25.4.9. Прогноз

Летальность при СГБ в среднем составляет 5%. Причинами смерти могут быть дыхательная недостаточность, аспирационная пневмония, сепсис и другие инфекции, тромбоэмболия легочной артерии. Летальность значительно повышается с возрастом: у детей до 15 лет она не превышает 0,7%, в то время как у лиц старше 65 лет достигает 10% и более. Другие неблагоприятные прогностические факторы для полноценного выздоровления включают продолжительный (более 1 мес) период ИВЛ, наличие предшествующих заболеваний легких.

У большинства пациентов (85%) наблюдают полное функциональное восстановление в течение 6-12 мес. Стойкая резидуальная симптоматика наблюдается у 7-15% больных. Предикторы неблагоприятного функционального исхода - возраст старше 60 лет, быстро прогрессирующее течение, низкая амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке (подразумевающая тяжелое поражение аксонов). Частота рецидивов СГБ составляет приблизительно 3-5%.

Глава 26. Заболевания вегетативной нервной системы

О.В. Воробьёва

Вегетативная нервная система регулирует основные физиологические процессы организма, такие как АД, частота дыхания и др. Эта система работает автоматически, без персонального осознанного контроля. Расстройства вегетативной нервной системы могут приводить к нарушению любого физиологического процесса в организме. Вегетативные расстройства бывают результатом многочисленных заболеваний, поражающих вегетативные волокна (например, диабет), и возникать в результате самостоятельного патологического процесса в структурах вегетативной нервной системы. Вегетативные расстройства могут быть обратимыми или прогрессирующими.

26.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ВЕГЕТАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Вегетативные нарушения бывают результатом поражения вегетативной нервной системы на различных уровнях, различными патологическими процессами. Академик А.М. Вейн и соавт. (1991) разработали дихотомическую классификацию вегетативных нарушений (разделение на сегментарные и надсегментарные расстройства, а также на первичные и вторичные - в зависимости от этиологии). Эта классификация стала важным этапом изучения патологии вегетативной нервной системы в России.

Международным признанием в настоящее время пользуется классификация, разработанная Американским обществом по изучению вегетативной нервной системы. Согласно этой классификации выделяют такие виды расстройств:

• катехоламиновые расстройства;

• центральные вегетативные расстройства:

◊ мультисистемная атрофия - синдром Шая-Дрейджера;

◊ изолированная (чистая) вегетативная недостаточность;

◊ БП;

• расстройства ортостатической толерантности:

◊ ОГ;

◊ синдром постуральной тахикардии;

◊ нейрогенно обусловленные синкопальные состояния (вегетативные син-копальные состояния);

• периферические вегетативные расстройства (вегетативные невропатии):

◊ СГБ;

◊ диабетические вегетативные нарушения;

◊ семейная дизавтономия;

• другие состояния.

26.2. КАТЕХОЛАМИНОВЫЕ РАССТРОЙСТВА

Катехоламины - группа биогенных аминов (допамин, норадреналин, адреналин), выполняющих роль нейрональных трансмиттеров. Нарушение баланса катехоламинов может быть причиной вегетативной дисфункции, проявляющейся в основном в сфере регуляции системного АД. Большинство катехоламиновых расстройств относят к группе гормонально-активных опухолей и генетических нарушений синтеза катехоламинов. К этой группе заболеваний относят следующие:

• барорефлекторную несостоятельность;

• дефицит дофамин-β-гидроксилазы;

• феохромоцитому;

• нейробластому;

• хемодектому и синдром семейной парагангли-омы;

• дефицит тетрагидробиоптерина;

• дефицит ароматической L-аминоацид-декар-боксилазы;

• заболевание Менкеса;

• нарушения метаболизма дофамина и др.

Ниже описаны наиболее частые синдромы.

26.2.1. Барорефлекторная несостоятельность

Барорефлекс играет приоритетную роль в регуляции АД. Билатеральное повреждение структур афферентной дуги барорефлекса приводит к барорефлек-торной несостоятельности. У большинства больных с этим заболеванием повреждение афферентной дуги барорефлекса обусловлено повреждением эфферентных нейронов блуждающего нерва. В результате может возникать частичная или полная парасимпатическая денервация сердца (неселективная барореф-лекторная недостаточность). У некоторых больных эфферентные парасимпатические нейроны остаются интактными (селективная барорефлекторная недостаточность).

26.2.1.1. ЭТИОЛОГИЯ

Барорефлекторная несостоятельность возникает у людей, страдающих эссенциальной гипертензией, неконтролируемой тяжелой гипертензией и (реже) при поражении языкоглоточного и блуждающего ЧН. Этиологические факторы могут включать

оперативное вмешательство, облучение по поводу рака гортани, повторные травмы шеи. Барорефлекторная несостоятельность описана у больных с семейной параганглиомой. Билатеральное повреждение ядер солитарного тракта при дегенеративных заболеваниях нервной системы - редкая причина барорефлек-торной несостоятельности. У большинства больных, страдающих этим заболеванием, причина остается неизвестной.

26.2.1.2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основной симптом барорефлекторной несостоятельности - тяжелая АГ постоянного или эпизодического течения. Но даже при постоянной гипертензии АД характеризуется высокой степенью вариабельности. Оно может достигать 170-280/110-135 мм рт.ст. Гипертензивные эпизоды обычно сопровождаются тахикардией. Больные могут испытывать ощущение жара, пульсации, потливость, головную боль. Триггерными факторами подъемов давления бывают психологический стресс, физическое напряжение, боль. В то же время у меньшей части пациентов возникают эпизоды артериальной гипо-тензии и брадикардии. Спонтанные артериальная гипотензия и брадикардия - признак селективной барорефлекторной недостаточности. Гипотензивные эпизоды могут появляться, когда больной пребывает в покое и кортикальные влияния на барорефлекторную дугу уменьшаются. При глубокой артериальной гипо-тензии пациенты могут испытывать пресинкопальные симптомы. ОГ не характерна для барорефлекторной несостоятельности. Гипотензия у этой категории больных может возникать после приема стандартной дозы антигипертензивных препаратов (вазодилататоры, диуретики, симпатолитики).

Заболевание развивается внезапно или (чаще) градуированно. Внезапное начало характерно для барорефлекторной несостоятельности, связанной с патологией шеи (операция, травма). А более градуированное начало барорефлекторной несостоятельности отмечают у больных, структуры шеи которых подвергаются радиационной терапии.

Значительная выраженность симптомов, сопутствующих АГ, приводит к необходимости исключения феохромоцитомы. Кроме того, дифференциальную диагностику проводят с паническими атаками, генерализованным тревожным расстройством, гипертиреозом, алкогольной или наркотической зависимостью. Диагностика базируется на отсутствии брадикардии в ответ на прессорные агенты или тахикардии в ответ на прием вазодилататора.

У здоровых наблюдают повышение ЧСС на 7-21 в ответ на введение фенилэфрина, вызывающее повышение систолического АД на 20 мм рт.ст., и снижение частоты на 9-28 сердечных сокращений в ответ на дозу нитропруссида натрия, вызывающую снижение АД на 20 мм рт.ст. Напротив, у людей, страдающих барореф-лекторной недостаточностью, ЧСС меняется не более чем на 4 сокращения в ответ на любую

манипуляцию. Барорефлекторное тестирование начинают с низких доз фенилэфрина (12,5 мкг) и нитропруссида натрия (0,1 мкг). Затем дозу увеличивают, пока систолическое АД не изменится как минимум на 20-25 мм рт.ст.

Биохимические исследования демонстрируют всплеск симпатической активности, ассоциирующейся с гипертензивными эпизодами. Содержание норадреналина плазмы чрезвычайно повышается (2660 пг/мл), сохраняя нормальные показатели в нормотензивные периоды. Клонидин быстро редуцирует АД и снижает концентрацию норадреналина плазмы у больных с барорефлекторной несостоятельностью. Реакцию на клонидин можно использовать в дифференциальной диагностике барорефлекторной несостоятельности и феохромоцитомы.

26.2.1.3. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных с барорефлекторной несостоятельностью - чрезвычайно сложная задача. В первую очередь следует информировать пациента и его родственников, что многие безопасные препараты, слабо оказывающие влияние на АД, могут вызвать у него непредсказуемые драматические реакции. Необходимо с осторожностью использовать медикаменты, изменяющие симпатическую активность или сосудистый тонус. Основная цель лечения - предупредить чрезмерное повышение АД. Чаще всего с этой целью используют клонидин. Альтернативные препараты и методы таковы:

• снижение давления:

• клонидин;

◊ гуанетидин*[9];

◊ диазепам;

• повышение давления:

◊ увеличение количества поваренной соли в пище,

◊ флудрокортизон;

• профилактика брадикардии/асистолии: ◊ искусственный водитель ритма сердца.

Поскольку гипертензивные эпизоды у больных с барорефлекторной несостоятельностью часто вызваны под кортикальным влиянием, некоторый терапевтический эффект могут оказать бензодиазепины. Больные должны стабильно получать все антиги-пертензивные препараты, даже если давление относительно низкое. Эффективный контроль АГ может смягчить гипотензивные проявления. Некоторым больным может понадобиться дополнительное фармакологическое лечение.

26.2.2. Недостаточность допамин-β-гидроксилазы

Дофамин-β-гидроксилаза - фермент, необходимый для превращения дофамина в норадреналин. Недостаточность допамин-β-гидроксилазы характеризуется симпатической норадренергической денер-вацией и адреномедуллярной недостаточностью при интактности парасимпатической и симпатической холинергической функций. Основное клиническое проявление заболевания - ОГ, симптомы которой начинают проявляться в позднем подростковом и молодом взрослом возрасте. Но уже в детстве у некоторых пациентов возникают эпизоды липо-тимии, синкопальные состояния, чувство усталости после незначительной нагрузки. Симптомы ортостатической гипотензии наиболее выражены в утренние часы, в жару, после употребления алкоголя, в то же время прием пищи не провоцирует болезненные симптомы. При переходе пациента из положения лежа в положение стоя систолическое давление всегда падает ниже 80 мм рт.ст. Однако в противоположность другим формам периферической вегетативной недостаточности компенсаторное повышение ЧСС сохраняется. Функция потоотделения остается сохранной, зрачки иногда могут быть сужены, но реакция на свет и аккомодация остаются сохранными. Редко причиной врожденной ненаследственной формы тяжелой ортостатической гипотензии бывает полное отсутствие дофамин-β-гидроксилазы.

26.2.3. Феохромоцитома

Феохромоцитома - обычно доброкачественная, хорошо инкапсулированная васкулярная опухоль с массой около 70 г. Содержит хромаффинную ткань мозгового вещества надпочечников или симпатических параганглиев. Большинство симптомов феохро-моцитомы обусловлено повышением секреции адреналина и норадреналина. Основной симптом - АГ, которая может быть персистирующей или интермит-тирующей. Гипертензивные кризы возникают ежемесячно и даже реже, при тяжелом течении - несколько раз в день. Эмоциональные или физические стрессовые факторы способны провоцировать кризы. К наиболее известным провоцирующим факторам относят глубокую абдоминальную пальпацию, постуральные изменения, боль, физические усилия, применение некоторых лекарств (β-блокаторов, трициклических антидепрессантов и др.).

Во время тяжелых кризов у больных могут появляться ощущение пульсации во всем теле, ГБ, потливость, тремор, побледнение или покраснение лица, диспноэ, тошнота и рвота, боли в груди и животе, парестезии в конечностях, ОГ, тревога, страх смерти. Редко у больных с преимущественной секрецией опухолью адреналина АГ может чередоваться с гипотен-зией. Секреция опухолью вазоактивных интестиналь-ных пептидов, серотонина или кальцитонина бывает причиной диареи. Феохромоцитому необходимо исключать у всех пациентов с необъяснимой парок-сизмальной или постоянной АГ, ассоциирующейся с симптомами симпатической активации, а также

при рефрактерности подъемов АД к гипотензивной терапии или при провоцировании гипертонических кризов β-блокаторами.

26.2.4. Нейробластома

Нейробластома представляет собой саркому, содержащую малигнизированные нейробласты, характерные для вегетативной нервной системы или мозгового вещества надпочечников. Эта нейроэпителиальная опухоль чаще всего возникает у детей не старше 10 лет, в 85% всех случаев - до 6 лет. Опухоль происходят из незрелых, недифференцированных нейробластов. Две трети всех нейробластом происходят из надпочечников, треть может локализоваться в любом месте, где есть симпатическая нервная система (шея, грудная клетка, брюшная полость, таз).
Клиническая картина включает лихорадку, снижение массы тела, общую слабость, абдоминальный дискомфорт, анорексию, анемию, боли в костях, бледность кожных покровов, периорбитальный экхимоз, склонность к образованию кровоподтеков, неврологические знаки (опсистоклонус), возможна АГ.

26.2.5. Дефицит тетрагидробиоптерина

Тетрагидробиоптерин необходим для синтеза кате-холаминов, поэтому его дефицит приводит к дефициту нейротрансмиттеров. Заболевание начинается между 2-м и 8-м месяцами жизни. Клиническая картина включает нестабильную температуру тела, гиперсаливацию, нарушение глотания, точечные зрачки, полуптоз, уменьшение двигательной активности, сонливость, раздражительность.

26.2.6. Хемодектома и синдром семейной параганглиомы

Хемодектома - любая доброкачественная хромаф-финнегативная опухоль хеморецепторной системы. Эта опухоль известна также под названием «нехромаффинная параганглиома». Локализуется в каротидных артериях и яремных венах (гломусная опухоль). Семейная параганглиома - очень редкая опухоль: с 1980 г. в литературе описано не более 1000 случаев. Клинически шейная параганглиома проявляется диспноэ, аспирацией, дисфагией, нарушением слуха, звоном в ушах, болью, хроническим кашлем и слабостью проксимальных отделов верхних конечностей (если опухоль прорастает соматические нервы).

26.3. ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ВЕГЕТАТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Вегетативные нарушения - характерная клиническая характеристика двух типов нейродегенератив-ных расстройств:

- синуклеинопатии (мультисистемная атрофия и синдром телец Леви, включающий БП, чистую вегетативную недостаточность и деменцию с тельцами Леви);

- таупатии (БА, прогрессирующий надъядерный паралич, лобно-височная деменция, спорадическая и наследственная атаксии и прионовые болезни).

Таупатии значительно реже, чем первая группа заболеваний, вызывают клинически значимые вегетативные расстройства. Клинические проявления центральных вегетативных расстройств включают следующие симптомы:

• ОГ;

• фиксированный пульс (тахикардия в покое и не учащающийся при вставании);

• АГ в положении лежа;

• гипогидроз;

• гастропарез;

• импотенцию;

• недержание мочи;

• запор;

• диарею;

• ухудшение зрения в сумерках;

• апноэ во сне.

26.3.1. Мультисистемная атрофия и синдром Шая-Дрейджера

В I960 г. два исследователя, Milton Shy и Glen Drager, описали комплекс неврологических нарушений, ассоциирующихся с вегетативными расстройствами, в настоящее время известный как мультисистемная атрофия. Это спорадическое прогрессирующее заболевание с поздним началом, характеризующееся вегетативной дисфункцией, синдромом паркинсонизма и атаксией в различных комбинациях. Вегетативная дисфункция, проявляющаяся ОГ, импотенцией, нарушением мочеиспускания, обычно развивается в течение 2 лет после появления моторных симптомов. Синдром паркинсонизма и мозжечковые нарушения обычно возникают в комбинации, но могут доминировать отдельные проявления. Когда в клинической картине мультисистемной атрофии устойчиво доминирует какое-либо клиническое проявление, терминологически используют синдромальные названия (табл. 26.1). Важно отметить, что манифестация симптомов может возникать в различных комбинациях и по-разному эволюционировать. Мозжечковые нарушения развиваются первыми у 20% больных, приблизительно в 80% случаев дебют начинается с экстрапирамидных нарушений. При комбинации мозжечковых и экстрапирамидных симптомов часто бывает трудно оценить мозжечковый дефицит из-за выраженности синдрома паркинсонизма.

Источник KingMed

Таблица 26.1. Клинические варианты мультисистемной атрофии

Доминирующий синдром	Используемая терминология
Паркинсонизм	Стрионигральная дегенерация
Мозжечковые нарушения	Спорадическая оливопонтоцеребеллярная атрофия
Вегетативная недостаточность	Синдром Шая-Дрейджера

26.3.1.1. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Обычно мультисистемная атрофия развивается между 5-й и 6-й декадами жизни, мужчины страдают несколько чаще женщин (соотношение составляет 1,3:1). Самый частый моторный синдром - синдром паркинсонизма. Он обладает рядом клинических особенностей, позволяющих уже в дебюте заболевания проводить эффективную дифференциальную диагностику с БП. Синдром паркинсонизма часто начинается асимметрично, как и БП. Клинически заподозрить мультисистемную атрофию позволяют:

• ранние глазодвигательные нарушения;

• низкий ответ на леводопу;

• фокальная дистония (антеколлис);

• ранние постуральные нарушения;

• быстрое прогрессирование симптомов;

• фокальный миоклонус;

• синдром Рейно;

• дисфагия;

• усиление храпа, сонные апноэ;

• насильственный (псевдобульбарный) плач или смех;

• контрактуры.

У половины больных имеются пирамидные знаки (оживление глубоких рефлексов, симптом Бабинского). Дизартрия и другие нарушения речи - типичный симптом мультисистемной атрофии в разгаре клинической картины. Заболевание ассоциируется с апноэ во сне (обструктивные и центральные), способными представлять угрозу для жизни. Ночной храп и сонные апноэ обычно связаны с обструкцией верхних дыхательных путей. Умеренные КН возникают приблизительно у 20% больных, страдающих мультисистемной атрофией. Тяжелая деменция не характерна для этого заболевания. По мере течения болезни прогрессирующе увеличивается риск смерти от пневмонии, легочной эмболии, инфекции мочевого тракта или риск внезапной смерти. Прогноз неблагоприятный: от постановки диагноза до летального исхода в среднем проходит 7 лет. Считают, что наиболее плохой прогноз

бывает при тяжелом повреждении вегетативной нервной системы и меньшей вовлеченности стрионигральной системы.
Вегетативные нарушения при мультисистемной атрофии обусловлены дегенерацией центральных нейронов, в результате чего страдают симпатические и парасимпатические рефлексы. При этом постганглионарные вегетативные нейроны остаются интактны-ми. Ослабление норадренергической рефлекторной активации приводит к ортостатической гипотензии - основному синдрому вегетативных нарушений при мультисистемной атрофии. Симптомы, связанные с нарушением рефлексов, опосредованных парасимпатической нервной системой, включают недостаточность кардиовагальных барорефлексов, запор, снижение тонуса мочевого пузыря. Дегенерация стволовых нейронов приводит к нарушению глотания, дыхания и сна.

При этом заболевании нарушение регуляции баро-рефлекса при интактных симпатических постгангли-онарных нервах клинически проявляется артериальной гипотензией на фоне положения стоя, приема пищи (так называемая послеобеденная артериальная гипотензия) и физических усилий. При мультиси-стемной атрофии ОГ ассоциируется с АГ в положении лежа, что характерно для всех форм нейрогенной ортостатической гипотензии. Гипертензия бывает весьма тяжелой и может стать причиной инвалидиза-ции больного. В отличие от здоровых людей, у которых АД ночью снижается, люди, страдающие мульти-системной атрофией, бывают нондипперами (у них ночью АД не снижается), что можно диагностировать при 24-часовом мониторировании давления. К счастью, АГ при мультисистемной атрофии обладает минимальным органным повреждающим эффектом. Поскольку у таких больных имеются интактные симпатические нервные терминали и барорефлектор-ная недостаточность, для них характерно нормальное содержание норадреналина в положении лежа и снижение АД в ответ на лекарства, способствующие выбросу норадреналина. При индуцированной поворотным столом артериальной гипотензии у больных с мультисистемной атрофией отмечают сниженный выброс вазопрессина (антидиуретического гормона). В то же время нейроны супраоптических и пара-вентрикулярных ядер гипоталамуса, синтезирующие вазопрессин, не страдают, поэтому повышение осмо-ляльности плазмы вызывает нормальный выброс вазопрессина. Эта диссоциация - маркер центрального поражения барорефлекса.
ОГ проявляется ощущением легкости в голове, общей слабостью, расплывчатостью зрения, нарушением координации, болью по задней поверхности шеи. Зрительные жалобы связаны с ретинальной ишемией и ишемией затылочных долей. Для боли в шее типично распространение на субокципитальную зону, заднюю поверхность шеи и плечи. Большинство исследователей объясняют ее последствием ишемии мышц шеи. Реже больные жалуются на ортостатическое диспноэ и боли в грудной клетке, иногда принимающие стенокардический характер даже при интактных коронарных артериях. Ортостатические нарушения гемодинамики в легких случаях ограничиваются

проявлениями липотимического состояния, в более выраженных случаях возможны обморочные состояния. Потеря сознания развивается или внезапно, если дополнительно включаются кардиальные причины. ОГ усиливается при уменьшении объема циркулирующей крови, дегидратации, физическом усилии, повышении окружающей температуры, всасывании пищи. Многие лекарства, включая трициклические антидепрессанты, антигипертензивные, анти-паркинсонические и другие препараты, усиливают проявления ортостатической гипотензии. Последняя очень вариабельна в течение дня, обычно ее проявления наиболее сильно выражены в утренний период.

Дизурия - ранний симптом у больных с мультиси-стемной атрофией. Чаще всего это проявление связано с гипоактивностью детрузора и низким уретральным давлением. Сексуальная дисфункция проявляется не только эректильной дисфункцией, развивающейся более чем у 60% мужчин, но также страдают сексуальное влечение, оргазм и в целом сексуальное поведение. Гастроинтестинальные симптомы включают слюнотечение, дисфагию, раннее насыщение, тошноту, вздутие живота, запор.

Лечение вегетативных нарушений при мультиси-стемной атрофии симптоматическое, оно направлено на коррекцию наиболее инвалидизирующих симптомов. Возможные подходы к терапии ортостатической гипотензии описаны ниже. Наличие гастроинтести-нальных симптомов в первую очередь требует коррекции диеты (увеличение приема жидкости и предпочтение пищи, содержащей растительные волокна). Лактулоза в дозе 10-20 г помогает отдельным больным. Прогрессирующее нарушение глотания и аспирации бывает показанием к трахетомии.

26.3.2. Изолированная вегетативная недостаточность

Изолированная вегетативная недостаточность, или синдром Брэдбери-Эгглестона, - спорадическое, дебютирующее в среднем возрасте, медленно прогрессирующее заболевание, включающее дегенерацию катехоламиновых систем. Ядром клинической картины бывает ОГ, не объяснимая другими причинами и не сопровождающаяся симптомами центральной нейродегенера-ции. Нарушения потоотделения, саливации, мочеиспускания и дефекации возможны при этом заболевании, но не доминируют, как при вегетативных невропатиях. При аутопсии у больных обнаруживают синуклеинпозитив-ные тельца Леви в черной субстанции и симпатических ганглиях, что поддерживает концепцию континуума между синдромом Брэдбери-Эгглестона и БП, демен-цией с тельцами Леви. ОГ обусловлена диффузным поражением терминалей симпатических нервов и барорефлекторными нарушениями. Содержание норадреналина снижено даже в положении больного лежа и недостаточно повышается, когда пациент встает. Поскольку при синдроме Брэдбери-Эгглестона страдают постганглионарные волокна, некоторые авторы относят его к периферическим вегетативным невропатиям.

26.4. РАССТРОЙСТВА ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

Поддержание вертикальной позы требует от кар-диоваскулярной системы поддержания адекватного церебрального кровотока. Вертикальное положение - результат комплекса последовательных реакций в ответ на депонирование 500-1000 мл крови в сосудах ног и чревных венах. Снижение венозного возврата к сердцу и редукция вентрикулярного давления в конечном счете приводят к уменьшению кардиального выброса и снижению АД. Эти гемоди-намические изменения активируют барорефлекс - компенсаторный рефлекс, находящийся под контролем ЦНС. Недостаточность барорефлекса может быть хронической, например при центральном или периферическом нейродегенеративном процессе, или транзиторной, как в случае с нейрогенно обусловленными обмороками. Нормальный ответ на переход в вертикальное положение со стороны сердечно-сосудистой системы заключается в снижении систолического давления (на 5-10 мм рт.ст.), повышении диа-столического давления (на 5-10 мм рт.ст.) и учащении пульса (на 10-25 сердечных сокращений в мин). При нарушении рефлекторного ответа могут возникнуть симптомы ортостатической интолерантности и артериальной гипотензии.

26.4.1. Ортостатическая гипотензия

ОГ - снижение систолического давления более чем на 20 мм рт.ст. и диастолического давления более чем на 10 мм рт.ст. во время стояния или нахождения в вертикальной позиции на поворотном столе, сопровождающееся симптомами церебральной гипо-перфузии. Это главный симптом, обусловливающий инвалидизацию больных с вегетативной недостаточностью.

26.4.1.1. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Обычно больные с ОГ жалуются на «ощущение пустоты» в голове, головокружение, предобморочное состояние, обмороки. Эти симптомы обычно возникают в ответ на быстрый переход из положения лежа или сидя в положение стоя, при физическом усилии или приеме пищи. В то же время отдельные больные предъявляют жалобы, которые клиницисту трудно квалифицировать как гипотензивные, например общая слабость, ощущение усталости, умственная заторможенность, затуманивание зрения, ГБ, боль в шее, ортостатическое диспноэ, боль в грудной клетке. Такие симптомы, как боль по задней поверхности шеи, стенокардическая боль, ортостатиче-ское диспноэ, обусловлены процессами ишемии за пределами головного мозга (неадекватная перфузия легких, сердечной мышцы, ишемия мышц шеи). Нарушения сознания могут быть различной степени выраженности - от липотимий до глубоких обмороков. Глубокий обморок может длиться более 10 с и сопровождается гиперсаливацией, тоническими судорогами и испусканием мочи. Характерные отличия синкопе, обусловленных ОГ, - гипоили ангидроз («сухие обмороки»), а также отсутствие замедления пульса. Чтобы оценить тяжесть ортоста-тической гипотензии, используют

скорость наступления обморока при переходе в вертикальное положение: в тяжелых случаях этот интервал сокращается до 1 мин и меньше. ОГ усугубляется дегидратацией, физическими усилиями, повышением окружающей температуры, приемом алкоголя и пищи, некоторыми лекарственными препаратами (например, трици-клические антидепрессанты, антипаркинсонические препараты, гипотензивные средства, антагонисты α-адренорецепторов и др.). ОГ более ярко выражена в утреннее время. Выделяют инициальную ОГ, когда симптомы гипоперфузии возникают сразу после вставания и длятся недолго. Другой вид ОГ - замедленная ОГ, при которой симптомы возникают при длительном стоянии (более 3 мин). Послеобеденная гипотензия - еще одна клиническая форма ОГ, которая определяется как падение систолического, более чем на 20 мм рт.ст. в течение 2 ч после приема пищи. При тяжелых поражениях вегетативной нервной системы падение систолического давления в среднем составляет 50 мм рт.ст. Падение давления обычно начинается в первые 15 мин после окончания приема пищи и достигает минимума через 30-60 мин. Гипотензивный эффект длится около 2 ч. В этот период пресинкопальные симптомы могут возникать даже в положении сидя, в результате чего пациенты прекращают всякую активность из-за страха обморока. Послеобеденная гипотензия у пациентов с вегетативной недостаточностью обусловлена комплексом факторов. Прием пищи связан с биохимическими и гормональными изменениями, включая секрецию желудочной кислоты и сосудорасширяющих пептидов, в результате чего кровь депонируется в брюшной полости. Из-за недостаточности рефлекторной симпатической активации нарушаются компенсаторные механизмы, в частности компенсаторное сердцебиение, что приводит к симптомам гипоперфузии. Инсулин также принимает участие в развитии послеобеденной гипотензии. Послеобеденная редукция кровяного давления более значительна после приема углеводной пищи, чем после пищи, богатой жирами и белками, что подтверждает роль гормонов, участвующих в метаболизме глюкозы, в патогенезе гипотензии. У различных пациентов могут быть представлены все типы ортостатической гипотензии или может доминировать какая-либо одна клиническая форма.

У большинства больных с нейрогенной ОГ в положении лежа возникает АГ. При длительном лежании днем и во время ночного сна возможны подъемы АД до высоких значений (систолическое АД >200 мм рт.ст.). Нарушается суточный ритм АД, и вместо естественного снижения во время ночного сна происходит его повышение. Ночная АГ может привести к гипертрофии левого желудочка и другим органным изменениям. У многих больных выявляют тахикардию в покое (90-100 в минуту), ее особенность - стабильность при вставании (фиксированный пульс). В норме в первые 15 с пульс учащается, а в последующие 15 с - замедляется.

26.4.1.2. ЭТИОЛОГИЯ

ОГ может быть следствием различных патологических состояний. Можно выделить четыре категории

ОГ:

• нейрогенная ОГ, ассоциированная с первичной (изолированная вегетативная недостаточность,

мультисистемная атрофия, БП, деменция с тельцами Леви) или вторичной (диабет, амилоидоз) вегетативной недостаточностью;

• лекарственно индуцированная ОГ (использование антигипертензивных средств, вазодилатато-ров, диуретиков, антидепрессантов и др.);

• вторичная ОГ, связанная с гиповолемией;

• идиопатическая ОГ.

Нейрогенная ОГ возникает как следствие дегенерации центрального или периферического звена вегетативной нервной системы или обоих отделов вместе. Гипотензия наиболее выражена при центральных поражениях (мультисистемная атрофия, демен-ция с тельцами Леви, синдром Брэдбери-Эгглестона). При БП ОГ может усугубляться приемом препаратов, содержащих леводопу. Распространенность ортоста-тической гипотензии увеличивается с возрастом.

Связь ОГ с возрастом объясняется множеством предрасполагающих факторов, связанных со старением, включая изменения барорефлекторной функции, неадекватный вазоконстрикторный ответ, снижение растяжимости сосудистой стенки, редукцию объема крови, снижение эффективности мышечной помпы.

26.4.1.3. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение разделяют на фармакологическое и нефармакологическое. Как правило, используют комплексное лечение. Больному рекомендуют придавать более высокое положение голове во время ночного сна, принимать пищу, содержащую небольшое количество углеводов, небольшими порциями, назначают изотонические физические нагрузки, ношение компрессионного белья. Также необходимо избегать приема алкоголя, пребывания в жарких условиях. Для увеличения объема циркулирующей крови рекомендуется употреблять в сутки до 3-4 г поваренной соли и до 3 л жидкости. При появлении симптомов сниженной перфузии целесообразно сделать одно или несколько приседаний. При необходимости длительного стояния лучше скрещивать ноги или переминаться с ноги на ногу, что препятствует депонированию крови. Лекарственная терапия может позитивно повлиять на симптомы ОГ, если используется корректно. Важно контролировать АД в положении лежа, поскольку побочным эффектом большинства используемых препаратов является усиление гипертензии в

положении лежа, особенно у пациентов с диабетом или ишемической болезнью сердца. Необходимо мониторировать ночное АД до лечения, в период лечения и, главное, после повышения дозы препарата. Специфическое фармакологическое лечение включает препараты первой [минерало-кортикоиды (флудрокортизон), α-адреномиметики (мидодрин)] и второй линий (аналоги вазопрессина, эритропоэтин альфа, ингибиторы холинэстеразы, кофеин) (табл. 26.2).

Для лечения ОГ также предложены йохимбин, ингибиторы циклооксигеназы (индометацин), диги-дроэрготамин, антагонисты допамина (метоклопра-мид, домперидон). Однако применяют эти препараты ограниченно в связи с побочными эффектами и недостаточной эффективностью.

Выбор специфической терапии зависит от типа ортостатического расстройства (табл. 26.4).

Таблица 26.2. Основные препараты, используемые для лечения ортостатических расстройств

Флудрокортизон - минералокортикоид (повышает объем экстраваскулярной жидкости и способствует сенситизации периферических α-адренорецепторов). Необходимо использовать минимально эффективные дозировки. Стандартная доза составляет 0,1-0,2 мг/день, но может быть увеличена до 0,4-0,6 мг/день. При использовании высоких доз необходимо восполнять дефицит калия. Лечение лимитируется усилением гипертензии в положении лежа. Также пациентов могут беспокоить головные боли, отеки и повышение веса
Мидодрин - агонист α-адренорепторов, первый препарат, зарегистрированный для лечения неврогенной ОГ (повышает систолическое АД в вертикальном положении и редуцирует ортостатические симптомы). В связи с вазопрессорным эффектом мидодрин не используется у пациентов с гипо-волемической ОГ. Стартовая дозировка 2,5 мг назначается два или три раза в день. У пациентов, отвечающих на инициальную терапию, дозу градуированно повышают до 10 мг три раза в день. Действие препарата начинается через 50-60 мин после приема, и эффект сохраняется в течение 4 ч. Поскольку у многих пациентов в утренний период времени симптомы заболевания наиболее выражены, то первую дневную дозу рекомендуется применять за 15 мин до вставания с постели. Также возможно использование дополнительной дозы 5 мг в случае неожиданного усиления симптомов в течение дня. Мидодрин является причиной гипертензии в позиции лежа приблизительно у 25% пациентов, поэтому последняя дневная доза приема должна быть как минимум за 4 ч до сна. Побочные эффекты включают расширение зрачка, пилоэрекцию (гусиная кожа), парестезии, зуд. Мидодрин противопоказан пациентам с заболеваниями почек, сердца, феохромоцитомой и тиреотоксикозом
Пиридостигмин - ингибитор ацетилхолинэстеразы (облегчает невральную трансмиссию в симпатических и парасимпатических ганглиях, включая симпатические барорефлектор-ные пути). Имеет невыраженный, но отчетливый позитивный эффект на симптомы ОГ, особенно на диастолический компонент. Пиридостигмин не усугубляет гипертензию в позиции лежа, что является безусловным преимуществом препарата перед другими лекарствами. Применяется при мягкой ОГ в дозах от 30 до 60 мг 2-3 раза в день или в комбинации с 5 мг мидодрина при более тяжелых формах ОГ. Холинергические побочные эффекты включают тошноту, рвоту, диарею, миоз, нечеткость зрения, гиперсаливацию. Препарат должен использоваться с осторожностью у пациентов с астмой, кардиоваскулярными расстройствами, эпилепсией, гипертиреозом, паркинсонизмом, почечной патологией, язвенной болезнью
Эпоэтин бета - помимо основного терапевтического эффекта является потенциальным вазоконстриктором, именно это свойство препарата важно в терапии ортостатических расстройств. Особенно эпоэтин бета полезен пациентам с анемией, которая часто ассоциирована с вегетативной недостаточностью. Вводится в дозе 25-75 МЕ/кг три раза в неделю подкожно или внутривенно. Часто дополнительно назначаются препараты железа для повышения гематокрита. Эпоэтин бета также может усугубить ночную гипертензию

26.4.2. Синдром ортостатической интолерантности

Синдром включает три клинические единицы. • Синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ).

• Пролапс митрального клапана с вегетативной недостаточностью.

• Идиопатическую гиповолемию.

Эти состояния имеют схожую клиническую картину и близкие терапевтические подходы. Наиболее изучен синдром постуральной тахикардии, поэтому в основном синдром ортостатической интолерантности описывают на модели этого синдрома. Несмотря на значительное количество больных, синдром ортоста-тической интолерантности остается наименее изученным среди всех вегетативных нарушений. Заболевают преимущественно молодые люди в возрасте от 15 до 45 лет, пик заболеваемости приходится на возраст около 35 лет, женщины страдают гораздо чаще, чем мужчины (соотношение женщины/мужчины составляет 5-4:1). Как правило, в результате заболевания нарушается работоспособность и даже социальная адаптация. Ортостатическая интолерантность характеризуется развитием во время пребывания в вертикальном положении симптомов церебральной гипоперфузии (головокружение, ощущение легкости в голове, затуманивание зрения, общая слабость, предобморочное состояние), связанных с симптомами симпатической активации (тахикардия, дрожь) и чрезмерным учащением сердцебиения (30 в мин или более). Часто эти состояния ошибочно диагностируют как тревожные расстройства.

В норме обеспечивают вертикальное положение рефлексы, которые регулируются вегетативной нервной системой и направлены на то, чтобы компенсировать воздействие гравитации на распределение крови. В основе синдрома ортостатической интолерантно-сти лежит неполноценность рефлекторного ответа на изменившееся положение тела в пространстве (вертикальное положение). Нормальный адаптивный ответ на переход в вертикальное положение продолжается приблизительно 60 с. Во время этого процесса сердцебиение учащается на 10-15 в мин, диастолическое давление повышается на 10 мм рт.ст., очень незначительно меняется систолическое давление. У больных с ортостатической интолерантностью во время стояния чрезмерно усиливается сердцебиение, в результате сердечно-сосудистая система работает в усиленном режиме для поддержания АД и перфузии мозга. Вертикальное положение тела также обеспечивается нейрогуморальным ответом, включающим изменение содержания вазопрессина, ренина, ангиотензина и альдостерона, гормонов, вовлеченных в регуляцию АД. Кроме того, артериальные барорецепторы, в частности находящиеся в каротидном синусе, играют важную роль в регуляции АД и в рефлекторном ответе на изменившееся положение тела. Барорецепторы левого предсердия чувствительны к изменениям венозного давления. Падение венозного давления - триггер компенсаторного ответа на повышение АД. Любые нарушения вышеописанных процессов или их координации могут вызывать неадекватный ответ на переход в вертикальное положение, что клинически проявляется определенным набором симптомов, включая синкопе. Наиболее отличительный симптом синдрома постуральной тахикардии - утрированное повышение ЧСС в ответ на постуральные изменения. В отличие от больных с классической вегетативной недостаточностью у пациентов с синдромом постуральной тахикардии АД не падает, а сердцебиение заметно повышается во время стояния.

26.4.2.1. ЭТИОЛОГИЯ

СПОТ - группа различных состояний, проявляющихся похожей клинической манифестацией. СПОТ подразделяется на первичные, идиопатические, и вторичные, ассоциированные с известными заболеваниями, формы (табл. 26.3).

Таблица 26.3. Классификация синдрома постуральной ортоста-тической тахикардии

Первичные формы	Вторичные формы
• Парциальная вегетативная невропатия. ◊ Иммунообусловленная невропатия. ◊ Пубертатная невропатия (невропатия роста). • Гиперадренергическая форма	• Ассоциированная с СД. • Паранеопластическая. • Ассоциированная с синдромом гипермобильности суставов (соединительнотканной недостаточностью)

В основе большинства первичных форм СПОТ лежит парциальная вегетативная невропатия, при которой негрубо поражаются симпатические волокна сосудов нижних конечностей, в то время как карди-альная симпатическая иннервация остается интакт-ной. Это приводит к неполноценной вазоконстрик-ции и чрезмерному депонированию крови в нижних конечностях во время ортостатического стресса, что становится триггером выраженной рефлекторной тахикардии. Выделяют иммуннообусловленную форму парциальной вегетативной невропатии, для которой характерно внезапное, острое начало заболевания, обычно после респираторной инфекции (предположительно вирусной природы), беременности, иммунизации, оперативного вмешательства или травмы. У пациентов с поствирусной вегетативной невропатией в плазме могут определяться антитела к α-3-ацетилхолиновым рецепторам периферических вегетативных ганглиев.

Другой причиной частичной вегетативной невропатии (иногда используется термин «невропатия роста») являются пубертатные изменения организма. Начало заболевания в подростковом возрасте (около 14 лет), часто после периода бурного роста. Симптомы заболевания прогрессирующе утяжеляются и достигают своего пика приблизительно к 16 годам. У девушек СПОТ может быть ассоциирован с железодефицитом. В дальнейшем интенсивность симптомов ортостатической интолерантности, включая головную боль, постепенно снижается, и к возрасту 19-24 лет у 80% пациентов клинические симптомы регрессируют. Этиология этой формы до конца не ясна, предположительно, эта форма СПОТ отражает транзиторный вегетативный дисбаланс в период бурного роста подростка.

Значительно более редкой формой первичного СПОТ является генетически обусловленная «гипер-адренергическая» форма. Предположительно, генетическая поломка связана с мутацией гена, кодирующего синтез транспортного протеина, способствующего удалению норадреналина из синапти-ческой щели. Конечным эффектом нарушения синтеза транспортных белков является повышение уровня норадреналина плазмы в ответ на различные симпатические стимулы. Клинической

особенностью этой формы является сочетание ортостатической тахикардии с ортостатической гипертензией, а также повышенный уровень норадреналина плазмы (>600 ng/mL). Обычно начало заболевания постепенное с тенденцией к прогрессированию. Многие пациенты имеют клинически выраженную тревогу, жалуются на тремор, зябкость и потливость нижних конечностей в вертикальной позе, усиление мочеиспускания после даже непродолжительного стояния. Приблизительно у половины больных наблюдаются мигренозные головные боли.

Термин «вторичный СПОТ» используют для описания различных состояний, которые могут приводить к периферической вегетативной денервации при относительно сохранной кардиальной иннервации. Наиболее частой причиной вторичной формы СПОТ является СД. Также СПОТ может быть обусловлен амилоидозом, саркоидозом, алкоголизмом, красной волчанкой, синдромом Шегрена, интоксикацией тяжелыми металлами, химиотерапией.

Важнейшей причиной вторичного СПОТ является соединительнотканная недостаточность (синдром гипермобильности суставов). Эта группа различных генетически обусловленных синдромов, для которых характерны гипермобильность суставов, мягкая бархатистая растяжимая кожа, ломкость сосудов со склонностью к образованию синяков, преждевременное развитие варикоза вен, диффузные мышечные и суставные боли, ортостатический акроцианоз. Ортостатическая интолерантность развивается у этих пациентов из-за патологической эластичности соединительных волокон в мышечном слое сосудов, в результате чего повышается растяжимость сосудов в ответ на повышение гидростатического давления во время ортостатиче-ского стресса. Это приводит к чрезмерному депонированию крови в периферических венах и развитию компенсаторной тахикардии. Недавние исследования показали, что свыше 70% пациентов с синдромом гипермобильности суставов имеют ортостатическую интолерантность различной степени выраженности. В то же время подростки с пубертатной формой СПОТ часто имеют признаки синдрома гипермобильности суставов. СПОТ может развиваться как паранеопласти-ческий синдром, ассоциированный с аденокарцинама-тозом легких, молочных желез, яичников и поджелудочной железы. Эти опухоли продуцируют антитела против ацетилхолиновых рецепторов в вегетативных ганглиях, что напоминает патогенетические механизмы поствирусного синдрома.
Важными клиническими маркерами СПОТ, позволяющими различать этиологические факторы, являются: темп начала заболевания (внезапное или постепенное); наличие предшествующих медицинских манипуляций; наличие родственников с похожими симптомами; наличие у пациента дополнительных гастроинтестинальных симптомов, нарушения потоотделения, терморегуляторных проблем, мигреноз-ных головных болей.

26.4.2.2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Больные, как правило, предъявляют множество жалоб, чаще всего на головокружение, ощущение «пустоты в голове», затуманивание зрения, слабость во время стояния. Может беспокоить ощущение пульсации, дискомфорта в груди, дрожь, короткое отрывистое дыхание, ГБ, нервозность, неустойчивое настроение, мигренозные головные боли. У некоторых больных возникают гастроинтестинальные симптомы, такие как тошнота, спазмы в животе, вздутие живота, запор или диарея.

У отдельных пациентов отмечают признаки венозного застоя: акроцианоз, отеки во время стояния. Патогенез симптомов в значительной степени остается непонятным. Успешное купирование тахикардии не всегда приводит к разрешению всех проявлений заболевания. Некоторые симптомы свидетельствуют о церебральной гипоперфузии, несмотря на нормальное системное АД. В то же время нет доказательств, что у этой категории больных существуют нарушения кровотока или церебральной ауторегуляции.

Тяжесть симптомов крайне вариабельна: у некоторых больных бывают незначительные симптомы, часто только в период дополнительного ортостати-ческого стресса (менструальный цикл, относительная дегидратация); у других развивается тяжелая симптоматика, нарушающая обычное функционирование.

Из-за неопределенности клинической симптоматики у многих больных с синдромом постуральной тахикардии диагностируют панические, тревожные, соматизированные расстройства, предменструальный синдром. Указание на зависимость предъявляемых жалоб от постуральных изменений у таких больных должна заставлять клиницистов активно выявлять у этой категории больных синдром постуральной тахикардии.

26.4.2.3. ДИАГНОСТИКА

Тщательное соматическое обследование имеет решающее значение. АД и ЧСС необходимо измерять в положении лежа, сидя, сразу после принятия вертикального положения и через 2-, 5- и 10-минутные интервалы. Характерная находка у больных с синдромом постуральной тахикардии - чрезмерное учащение сердцебиения при тестировании на поворотном столе или при стоянии. Диагностическими критериями считают повышение ЧСС более чем на 30 в минуту или достижение ЧСС более 120 в минуту в первые 10 мин вертикального положения на поворотном столе. Ортостатической гипотензии при этом не возникает. При подозрении на гиперадренерги-ческую форму СПОТ оценивается уровень катехола-минов в позиции лежа и в вертикальном положении. Диагностическим критерием служит повысившееся в покое более 600 мкг/л содержание норадреналина в венозной плазме.

Дифференциальную диагностику проводят с состояниями, обусловленными вегетативной невропатией, длительным постельным режимом, побочными эффектами

медикаментов и дегидратацией. Для исключения системных вегетативных нарушений используются дополнительные кардиоваскулярные тесты, исследуется кишечная моторика, вызванные симпатические кожные потенциалы. Синдром посту-ральной тахикардии следует отличать от синдрома синусовой тахикардии. Последний характеризуется увеличением ЧСС, не зависящим от постуральных изменений. Проведение дифференциального диагноза важно и с точки зрения лечения, поскольку абляция синусового узла может привести к значительному ухудшению течения дизавтономной формы СПОТ.

26.4.2.4. ЛЕЧЕНИЕ

Необходимо исключать провоцирующие факторы, в частности дегидратацию, длительную иммобилизацию. У женщин в период менструации нельзя использовать препараты, усиливающие кровотечение, в том числе ибупрофен, ацетилсалициловую кислоту. Оральные контрацептивы, напротив, могут нивелировать ортостатические симптомы за счет сокращения времени кровотечения и объема кровопотери. Важен мониторинг уровня железа в крови и своевременное восполнение железодефицита. Всем пациентам со СПОТ полезна аэробная физическая активность (как минимум 20-30 мин три раза в неделю). Специфическая фармакотерапия зависит от субтипа СПОТ (табл. 26.4). Большинство пациентов (около 90%) позитивно отвечают на комплексное лечение.

Таблица 26.4. Лечение различных типов ортостатических синдромов

Ортостатический синдром	**Терапия**
Нейрогенная ОГ	Физические контрманевры: принятие горизонтального или сидячего положения, приседания, компрессионное белье. Флудрокортизон, мидодрин в сочетании с обильным питьем; дроксидопа*[9]. Незамедлительный прием 300-500 мл воды в случае предобморочного состояния
Не нейрогенная ОГ	Коррекция причины, вызвавшей гипо-тензию
Невропатический СПОТ Поствирусный СПОТ и аутоиммунныйСпот	Физические контрманевры. Мидодрин, дроксидопа* или флудро-кортизон. Дополнительно назначаются селективные ингибиторы обратного захвата или антидепрессанты двойного действия. Дополнительно назначается пиридостигмин
Гиперадренергический СПОТ	Физические контрманевры. α-Адреномиметики, например клонидин (стартовая доза 0,1 мг с последующим увеличением) или «гибридные» (α и β) адреноблокаторы, например лабеталол* (терапевтическая доза 100-400 мг два раза в день); флудрокортизон

26.4.2.5. ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от субтипа СПОТ. Заболевание может разрешиться спонтанно или протекать с обострениями и относительными ремиссиями многие годы. У половины пациентов с поствирусным СПОТ наблюдается почти полное восстановление спустя 2-5-летний период. Две трети пациентов с пубертатной формой СПОТ имеют регресс симптомов в середине третьего десятилетия жизни. Гиперадренергическая форма СПОТ имеет наиболее негативный прогноз и требует длительного лечения. Прогноз вторичных форм зависит от течения основного заболевания.

26.4.3. Нейронально опосредованные синкопе

Нейронально-опосредованные синкопе (вегетативные синкопе) - симптомокомплекс, характеризующийся транзиторной потерей сознания и сопровождающийся утратой постурального тонуса. Восстановление происходит спонтанно, без медицинского вмешательства. Синкопе не приводят к какому-либо неврологическому дефициту.

26.4.3.1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Приступ развивается в результате снижения перфузии коры головного мозга или оральных отделов ствола мозга (ретикулярная активирующая система), ответственных за поддержание сознания. Причинами, провоцирующими резкое падение МК, бывают самые разные патологические состояния.

В последние несколько лет в фокусе исследователей находится группа рефлекторно обусловленных синкопе (нейронально опосредованных синкопе), в нее входят нейрокардиогенные (или вазовагальные) синкопе и висцеральные рефлекторные обмороки.

Патофизиология нейронально опосредованных синкопе остается не полностью понятной, наиболее общепринята «вентрикулярная гипотеза». Всякий раз, когда человек принимает вертикальную позу, длительное время сидит или стоит, вследствие гравитации кровь устремляется вниз и депонируется в ногах, в результате чего редуцируется венозный возврат (преднагрузка) к сердцу. Результирующее снижение АД приводит к барорецепторно обусловленному повышению симпатического тонуса. В свою очередь, повышение симпатического тонуса усиливает хронотропный и инотропный эффекты. Сильное сокращение незаполненного желудочка стимулирует немиелинизированные нервные волокна (вентрику-лярные афференты) в левом желудочке. Это становится триггером рефлекса, снижающего симпатический тонус, и ассоциированной ваготонии, вследствие чего может развиться вазодилатация и, соответственно, артериальная гипотензия и/или брадикардия. Другим фактором, усиливающим вазодилатацию и, соответственно, артериальную гипотензию, бывает выброс адреналина из надпочечников. Контроль за давлением крови осуществляет вегетативный центр, расположенный в стволе головного мозга. Мозг воспринимает эти изменения и компенсирует их через учащение сердцебиения и констрикцию сосудов ног, форсируя возвращение крови к мозгу. Нарушение системы сложных рефлекторных взаимодействий может обусловливать слишком значительное падение давления и развитие синкопе.

Эта гипотеза объясняет «постуральный продром» синкопе, однако ею нельзя объяснить развитие обморока под воздействием психологических факторов и развитие синкопе у денервированных пациентов после кардиальной трансплантации. Даже среди больных с постуральными синкопе не все экспериментальные находки удовлетворяют этой гипотезе. До сих пор центральным остается вопрос о природе

вазодилата-ции. Вазодилатация бывает только пассивной за счет редукции влияний симпатической вазоконстрикции или может быть частично обусловлена активацией собственно вазодилататорной системы (активная вазодилатация).

К настоящему времени накоплено достаточно фактов, свидетельствующих о частичном участии активной вазодилатации в развитии синкопе. В частности, участием активной вазодилатации объясняют развитие синкопе в ответ на эмоциональный стресс.

Нейронально обусловленные синкопе могут быть спровоцированы множеством различных причин или стимулов. Самыми частыми бывают центральные факторы (эмоциональный стресс, выраженный страх), стимуляция вегетативных рефлексов, ортостатический стресс. Эмоциональный стресс, интенсивный страх (центральные причины) первично активируют неокортекс и лимбические структуры (нейроны амигдалы, гипоталамуса, вегетативных ядер ствола), вследствие чего происходит симпатическая нейрональная активация.

26.4.3.2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Вазодепрессорный (вазовагальный) обморок

Вазодепрессорный (вазовагальный) обморок - самый частый вариант синкопе в подростковом и молодом возрасте. Чаще всего дебют заболевания приходится на второе десятилетие жизни. Вазовагальный обморок - следствие вагального рефлекса, индуцирующего дилатацию сосудов в скелетной мускулатуре и брадикардию. Для вазовагальных обмороков характерна гамма провоцирующих факторов: боль, страх, вид крови, травма и т.д. Развитию обморока способствует нахождение в душном помещении, ощущение тревоги, переутомление, длительное нахождение в вертикальном положении, голодание, лихорадка, длительный постельный режим.
В диагностическом аспекте важно отсутствие жесткой «привязки» обморока к какой-либо одной ситуации. Потеря сознания возникает не мгновенно - ей предшествует отчетливый предсинкопальный период, для которого характерны ощущение тошноты, потемнения в глазах, звон в ушах, головокружение, а также резкая бледность, расширение зрачков и гипергидроз. В этот период ЧСС и АД меняются незначительно. Принятие горизонтального положения на этом этапе предотвращает синкопе. Во время обморока больной обычно неподвижен, кожа бледная, покрыта потом. Выявляют брадикардию и падение АД. Длительная утрата сознания (более 20 с) может привести к судорогам, однако это не характерно для классического обморока. После восстановления сознания больные часто жалуются на общую слабость, тошноту, дискомфорт в брюшной полости и другие вегетативные проявления. Обследование позволяет обнаружить у ряда больных тревожные симптомы. С возрастом вазовагальные обмороки имеют тенденцию происходить реже или исчезать совсем.

Диагноз «вазовагальный обморок» целиком основан на информации, полученной при расспросе больного и свидетелей:

• связь с типичной провоцирующей ситуацией;

• наличие характерного предобморочного состояния;

• снижение АД и брадикардия во время утраты сознания;

• быстрое восстановление сознания в горизонтальном положении;

• наличие тревожных симптомов в межприступ-ный период.

Ситуационныеобмороки

Ситуационные обмороки (ваго-вагальные или висцеральные рефлекторные) характеризуются преимущественно одним провоцирующим фактором.

Никтурические синкопе

Никтурические синкопе возникают после или (реже) во время мочеиспускания, акта дефекации. В их происхождении решающую роль играет активация блуждающего нерва и торможение симпатической системы в момент мочеиспускания. Задержка дыхания, натуживание, разгибательная установка туловища приводят к повышению внутрибрюшно-го давления, активации барорецепторных рефлексов, что затрудняет возврат венозной крови к сердцу («венозная кровь не отходит от сердца, свежая не приходит»).
Никтурические обмороки обычно развиваются у пожилых мужчин при ночном мочеиспускании, на фоне перенесенного соматического заболевания или алкогольного эксцесса накануне. Чаще всего пред-синкопальные и постсинкопальные проявления выражены незначительно или отсутствуют. Длительность утраты сознания небольшая, крайне редко возникают судороги.

Кашлевой обморок

Сходный механизм лежит в основе кашлево-го обморока и обморока при глотании. **Кашлевой обморок** (беттолепсия) возникает у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких при пароксизме длительного кашля.

Во время кашля, предшествующего обмороку, отмечают цианоз лица, набухание вен шеи. Кратковременная потеря сознания сопровождается серо-синюшным окрасом кожных покровов, обильной потливостью.

Обмороки при глотании

Обмороки при глотании возможны при заболеваниях пищевода, гортани, средостения, раздражении плевры и брюшины и т.д. В основе их лежит раздражение чувствительных

волокон системы блуждающего нерва, что приводит к брадикардии и, как следствие, к падению АД.

Артериальная гипотензия после приема пищи

Артериальная гипотензия после приема пищи - одна из частых причин обмороков у пожилых людей, у которых нарушенные барорефлексы не в состоянии компенсировать повышение чревного кровотока после еды. Вообще у пожилых больных бывают сложности с компенсаторной кардиоваскулярной регуляцией, поэтому они крайне уязвимы в отношении длительного ортостаза.

Гиперчувствительность каротидного синуса

Гиперчувствительность каротидного синуса - редкое состояние, которые обычно встречается у пожилых мужчин, страдающих АГ и атеросклерозом сонных артерий. В патогенезе ведущую роль играет повышенная чувствительность синокаротидного синуса, вследствие чего нарушается регуляция ритма сердца, тонуса периферических и церебральных сосудов. Обморок провоцируют ношение тугих воротничков, галстуков, поворот головы, а также наличие опухолевидных образований на шее, сдавливающих синокаротидную область. Для диагностики этого рода обморочных состояний большое значение имеет проведение пробы с давлением на область каротидного синуса.

26.4.3.3. ЛЕЧЕНИЕ

Терапия больных с нейронально обусловленными синкопе должна быть индивидуальной. Многие пациенты с нейрокардиогенными синкопе нуждаются только в исключении провоцирующих факторов (таких как экстремальная жара или дегидратация). Больным с рекуррентными обмороками значительно помогает ортостатический тренинг, в том числе возможно использование поворотного стола. Некоторые пациенты нуждаются в медикаментозной терапии. Используют различные терапевтические средства, включая β-блокаторы, антидепрессанты (ингибиторы обратного захвата серотонина) и др.

26.5. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ВЕГЕТАТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Периферические вегетативные расстройства (вегетативные невропатии) - группа заболеваний, при которых селективно страдают вегетативные нервные волокна или вегетативные ганглии. СД - самая частая причина вегетативной невропатии. Вегетативные невропатии также возникают под воздействием токсичных веществ, в том числе лекарственных средств, аутоиммунных и паранеопластических состояний. В основе некоторых вегетативных невропатий лежит генная мутация.

26.5.1. Классификация

Периферические вегетативные расстройства классифицируют в зависимости от временного фактора (острые, хронические) и этиологии (табл. 26.5).

При большинстве генерализованных периферических невропатий страдают вегетативные волокна, однако клинические проявления остаются мягкими или субклиническими. Однако при некоторых формах невропатий вегетативные нарушения становятся клинически значимыми. Клинические симптомы - результат повреждения сердечно-сосудистой, гастро-интестинальной, урогенитальной, терморегуляторной, судомоторной и пупилломоторной вегетативных функций. Отличительная черта вегетативных невропатий - полисистемность вегетативных нарушений уже в дебюте заболевания (табл. 26.6).

Таблица 26.6. Сравнение вегетативной недостаточности при центральном и периферическом поражении вегетативной системы

Характеристика	**Синдром Брэдбери-Эгглестона**	**Мультисистемная атрофия**	**Аутоиммунная вегетативная ганглиопатия**
Начало	Незаметное	Незаметное	Острое или подострое
Первый симптом	ОГ	Ортостатические и пузырные расстройства	Полисимптомность
Гастроинтестинальные симптомы	Отсутствуют	Редкие	Доминируют
Зрачковые нарушения	Отсутствуют	Редкие	Частые
Повреждение ЦНС	Отсутствует	Присутствует	Отсутствует
Боль	Отсутствует	Отсутствует	Иногда бывает
Уровень повреждения	Постганглионарное	Преганглионарное	Вегетативные ганглии
Содержание норадреналина плазмы в положении лежа	Редуцировано	Нормальное	Редуцировано

Таблица 26.5. Периферические вегетативные невропатии

Острые и подострые вегетативные невропатии	**Хронические вегетативные невропатии**
Аутоиммунная вегетативная ганглиопатия. Паранеопластические вегетативные невропатии: • паранеопластическая панавтономная невропатия; • паранеопластическая кишечная невропатия. Ламберта-Итона синдром. СГБ. Острая порфирия. Ботулизм. Токсические невропатии	СД. Амилоидоз. Наследственные сенсорные и вегетативные невропатии. Невропатия при синдроме Шегрена. Невропатии при инфекционных заболеваниях (дифтерия, лепра, ВИЧ). Токсические невропатии. Синдром Эйди. Хронический идиопатический ангидроз

26.5.2. Аутоиммунная вегетативная невропатия и ганглиопатия

Острая дизавтономия была впервые описана Young в 1969 г. Это расстройство также описывали под терминами «острая панавтономная невропатия», «иди-опатическая автономная невропатия» или «острая пандизавтономия». Заболевание характеризуется острым или подострым началом, монофазным течением с частичным спонтанным восстановлением. В клинической картине доминируют симптомы симпатической и парасимпатической недостаточности, но отсутствует соматическая периферическая невропатия. Клинические и лабораторные данные больших групп наблюдений свидетельствуют в пользу иммунологической основы заболевания. Были

обнаружены специфические антитела к ацетилхолино-вым рецепторам вегетативных ганглиев у некоторых больных, что позволило использовать термин «аутоиммунная вегетативная ганглиопатия». Типично развитие ярко выраженных вегетативных симптомов в течение нескольких недель у ранее здоровых лиц. Наиболее инвалидизирующими симптомами бывают ОГ и гастроинтестинальная дисфункция. Парасимпатическая недостаточность проявляется сухостью во рту, сухостью глаз, нарушением зрачковых рефлексов и расстройством функций тазовых органов. Развитию заболевания может предшествовать вирусная инфекция, сопровождающаяся гриппоподобными симптомами. У многих больных отмечают повышенное содержание белка в ликво-ре. Специфическое лечение отсутствует. Чаще всего используют иммуномодулирующую терапию, включая плазмаферез и IgG.

Список литературы

1. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / под ред. А.М. Вейна. М.: Медицинское информационное агенство, 1998. 752 с.
2. Clinical autonomic disorders: Evaluation and management / Ed. P.A. Low. Boston: Little, Brown, 1991.

3. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy // Lancet. 2005. Vol. 365. P. 1259-1270.

4. Freeman R. Treatment of orthostatic hypotension // Semin. Neurol. 2003. Vol. 23, N 4. P. 435-442.

5. Hainsworth R. Pathophysiology of syncope // Clin. Auton. Res. 2004. Vol. 14 (suppl.). P. 18-24.

6. Hoehn-Saric R., McLeod D.R. Anxiety and arousal: Physiological changes and their perception // J. Affect. Disoder. 2000. Vol. 61, N 3. P. 217-224.

7. Low P.A., Novak V., Spies J.M. et al. Cerebrovascular regulation in the postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) // Am. J. Med. Sc. 1999. Vol. 317. P. 124-133.

8. Primer on the Autonomic Nervous System / Editor in chief D. Robertson. Elsevier Academic Press, 2004.

9. Robertson D., Hollister A.S., Biaggioni J.L. et al. The diagnosis and treatment of baroreflex failure // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. P. 1449-1455.

10. Shy G.M. and Drager G.A. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension // Arch. Neurol. 1960. Vol. 2. P. 511-527.

Глава 27. Токсические поражения нервной системы

Ю.Н. Остапенко

В основе поражения нервной системы при химическом воздействии лежит свойство токсичных веществ действовать непосредственно на нервную систему (нейротоксичность) или опосредованно при повреждении других органов и систем. Нейротоксическое действие может быть определено как способность химических веществ немеханическим путем нарушать процесс образования, проведения и передачи нервных импульсов. Вещества, для которых токсическое действие на нервную систему является специфичным, отнесены в группу так называемых нейротоксичных веществ, или веществ нейротоксического действия. Поскольку нейротоксичность присуща многим химическим веществам, значительное количество острых химических отравлений в той или иной степени сопровождается нарушением функции нервной системы.

Повреждающее действие химических веществ на нервную систему обусловлено определенными причинами, в частности: свободным проникновением через ГЭБ, действием на нервные образования, не защищенные ГЭБ; структурой нервной ткани, характеризующейся наличием длинных нервных отростков - аксонов и дендритов, значительно увеличивающих площадь контакта нейронов с окружающей средой и, следовательно, вероятность их токсического повреждения. Поскольку нервные клетки не в состоянии регенерировать, их гибель вследствие прямого или опосредованного химического воздействия может приводить к стойким последствиям.

Многие химические вещества могут воздействовать на различные биохимические механизмы, нарушая электрохимический баланс в элементах нервной системы и нормальное течение физиологических процессов в ЦНС. Действие на нервную систему условно может быть разделено на прямое и опосредованное. Вещества прямого нейротоксического действия можно условно разделить в зависимости от способности непосредственно вызывать процессы деструкции в тканях нервной системы. Некоторые вызывают преимущественно функциональные нарушения, причем даже при тяжелых отравлениях видимые деструктивные процессы в нервной системе не выявляются; другим свойственно вызывать органические повреждения в нервной системе.

К веществам, вызывающим функциональные нарушения в нервной системе, относятся токсиканты различных групп - спирты, хлорированные углеводороды, лекарственные препараты, обладающие седативным действием, которое проявляется довольно быстро, характеризуется дозозависимым эффектом.

Вещества, вызывающие органическое поражение, избирательно повреждают миелиновую оболочку, нарушая проведение импульса по нервному волокну. К таким веществам относятся органические соединения тяжелых металлов. Поскольку процесс

демиелинизации растянут по времени, развитие клинических расстройств происходит отсроченно.

27.1. ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОТОКСИКАНТОВ

Определенное представление о распространенности нейротоксично-сти дает знакомство с МКБ-10, в частности, Класс XIX. S00-T98. «Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин», в котором в разделах T36-T65 вещества групп T40-T43 (отравление наркотиками и психодислептиками, снотворными и противосудорожными препаратами, психотропными средствами, не классифицированными в других группах), T51-T53 (токсическое действие алкоголя, растворителей, галогенпроизводных алифатических и ароматических углеводородов), T56-T58 (токсическое действие металлов, других неорганических веществ, окиси углерода), а также отдельные представители групп, таких как сероводород, фосфор-органические инсектициды, яды растительного и животного происхождения - T59, T60-T63, T65 - обладают прямым или опосредованным токсическим действием на центральную или ПНС. Далеко не всегда механизм нейротоксичности того или иного химического вещества достаточно хорошо известен, однако, основываясь на клиническом эффекте нарушения функции нервной системы, вещество относят к нейротоксикантам.

Нейротоксиканты попадают в организм различными путями - через рот, ингаляционно, через кожу. Лекарственные препараты, наркотики могут вводиться инъекционно, яд пресмыкающихся, членистоногих - при укусе. Многие нейротоксиканты способны проникать в организм различными путями, что зависит от их физико-химических свойств (летучесть, хорошая растворимость в жирах). Для многих токсикантов путь поступления определяет клиническую картину отравления.

27.2. ОСНОВНЫЕ СИНДРОМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

27.2.1. Психоневрологические расстройства

Психоневрологические расстройства вследствие токсического воздействия встречаются часто и характеризуются разнообразием. В клинической картине отравления многими нейротоксикантами отмечается совокупность психических, неврологических и вегетативных симптомов.

Токсические психоневрологические расстройства выражаются нарушением сознания, проявляясь в виде снижения или повышения психической активности, последовательности и направленности изменений. Они могут проявляться последовательно, сменять друг друга при одном и том же виде острого отравления в зависимости от его периода: оглушенность в самом начале, затем сомнолент-ность, сопорозное состояние, а при тяжелом отравлении - кома. При выходе из коматозного состояния вновь появляются сомнолентность, оглушенность, с последующим

восстановлением сознания. В ряде случаев развитию комы предшествует психомоторное возбуждение, рассматриваемое как делириозный синдром или интоксикационный психоз. Последний может возникнуть в период восстановления сознания на выходе из комы.

27.2.2. Расстройства сознания

Нарушения сознания характерны для отравления нейротоксикантами, угнетающими функцию ЦНС, обычно обозначаемыми как вещества наркотического действия. При достижении токсической концентрации они вызывают у человека и высших животных состояние наркоза, то есть угнетение сознания, снижение возбудимости и понижение всех жизненных функций. Под терминами «вещества наркотического действия», «наркотические вещества», помимо веществ, официально отнесенных к наркотикам, на которые распространяются соответствующие ограничительные и запретительные законы, подразумеваются различные химические вещества, действие которых на организм вызывает развитие упомянутого выше наркотического эффекта (этиловый и другие спирты, летучие растворители, другие углеводороды и пр.).

В результате непосредственного воздействия наркотических веществ на структуры ЦНС устанавливается снижение потребления кислорода мозговой тканью, и, поскольку кора головного мозга особенно чувствительна к недостатку кислорода, его пониженный расход быстро приводит к потере сознания. Поскольку продолговатый и спинной мозг менее чувствительны к недостатку кислорода, на определенное время сохраняется функция вегетативных центров нервной системы.
Развитие коматозного состояния с нарушением рефлекторной деятельности может наблюдаться при отравлениях токсичным веществом, не обладающим наркотическими свойствами, если имеет место резкая гипоксия, например, при экзотоксическом шоке.

Особенностями неврологической картины токсической комы в ранней токсикогенной стадии острых отравлений является отсутствие очаговой симптоматики и быстрый регресс неврологического дефицита в ответ на проводимые лечебные мероприятия по ускоренному выведению токсичных веществ из организма и ликвидации гипоксии.

При коме, вызванной воздействием отдельных групп токсичных веществ, наблюдается характерная неврологическая симптоматика, связанная с особенностями действия вещества. Эти особенности лежат в основе дифференциальной диагностики комы, вызванной отравлением и другими причинами, а также и между отдельными видами отравлений.

Многие из представителей этих групп способны вызывать поражение различных органов и системы организма (печень, почки, костный мозг). Существует этапность проявления токсических свойств таких веществ - наиболее ранним является наркотический эффект, поражение других органов выявляется через несколько часов или суток от начала отравления.

В соматогенной стадии острых отравлений в случаях вторичной (гипоксической) комы неврологическая симптоматика во многом определяется отеком мозга и нарушениями мозгового кровообращения.

27.2.3. Эпилептический синдром

Эпилептический синдром может быть следствием специфического воздействия токсичного вещества (тубазид*[9], стрихнин*[9]), но чаще развивается как результат тяжелых нарушений дыхания и глубокой гипоксии мозга.

Вещества синтетического и естественного происхождения, способные вызывать эпилептический приступ даже при попадании в организм в незначительном количестве, называют судорожными ядами. Некоторые вещества не относятся к избирательным судорожным токсикантам, но могут вызывать эпилептический приступ при попадании в организм в высоких дозах.
Механизм судорожного действия можно рассматривать как нарушение баланса между процессами торможения и возбуждения ЦНС, обеспечивающего ее нормальное функционирование. В соответствии с этим, судороги возникают либо вследствие гиперактивации процесса возбуждения, либо угнетения процесса торможения.

Конвульсантами, активирующими *возбуждающие системы мозга* путем непосредственного действия на возбудимые мембраны нейронов или усиливающими проведение нервных импульсов в холинергических синапсах, являются ФОС, карбаматы. К препаратам, блокирующим проведение нервного импульса в синапсах, участвующих в осуществлении механизмов пресинаптического и постсинаптического торможения в ЦНС, относятся стрихнин*[9], пикротоксин*[9], норборан*[9], тетанотоксин*[9], гидразид изоникотиновой кислоты*[9], изониазид и др.

Судорожный синдром может возникнуть при нарушении энергетитческого обмена в организме, в частности, при повреждении энергетических процессов в нейронах и, соответственно, нарушении механизмов регуляции проницаемости возбудимых мембран для ионов, то есть нервной возбудимости. Такая ситуация может возникать при тяжелом отравлении цианидами, сероводородом, фторуксусной кислотой.

Эпилептический приступ могут спровоцировать многие медикаменты: обезболивающие (трамадол, меперидин*[9]), антибактериальные (изониазид), амфетамины, кокаин, антидепрессанты (венлафаксин, бупропион), антигистаминные, кофеин, теофиллин, баклофен, лидокаин; и немедицинские средства: ФОС, хлорорганические - линдан, пиретроиды (циперметрин, фенвалерат), растительные (цикутотоксин, аконитин, никотин).

27.2.4. Психодислептический синдром (интоксикационные психозы)

При некоторых острых экзогенных отравлениях возможны расстройства психики, сопровождающиеся нарушением ассоциативных процессов - восприятия

окружающей действительности, памяти, эмоций, сопровождающиеся зрительными, слуховыми галлюцинациями, психомоторным возбуждением, сома-товегетативными нарушениями. Они чрезвычайно богаты психопатологической симптоматикой и продолжаются, как правило, несколько часов или суток.
Эти расстройства могут развиваться в присутствии вызвавшего отравление токсиканта (в токсикогенной стадии). Они, как правило, обладают определенной психопатологической симптоматикой, свойственной вызвавшему расстройство токсичному веществу, и расцениваются как первичные.

Расстройства психики могут развиться в соматогенной стадии как осложнение тяжелого отравления веществом психотропного или наркотического действия и расцениваются как вторичные, например, кататоно-шизофренный синдром (при отравлении окисью углерода), характеризуемый также как психоорганический синдром, который протекает наиболее длительно (несколько месяцев) и тяжело.

К первичным психозам относят онейрический синдром (при отравлении атропином, кокаином, имипра-мином и пр.), эмоционально-гиперестетический (при отравлении тубазидом*[9], этиленгликолем), психосенсорный (при отравлении ФОС, окисью углерода), синдром оглушения (при отравлении барбитуратами и другими снотворными средствами).

Начиная со второй половины XX в. получили распространение острые нарушения психики, обусловленные приемом психоактивных веществ. Эти вещества вызывают психодислептический эффект в виде неадекватной реакции личности на внешние раздражители, в следствие чего они получившили название психо-дислептиков (син.: психотомиметики, психоделики). Наиболее распространенными веществами с психодис-лептическими свойствами являются диметилтриптамин, псилоцибин, диэтиламид лизергиновой кислоты, гармин, мескалин, 2,5-диметокси-4-метиламфетамин, 2,5-диметокси-4-этиламфетамин, атропин, скопола-мин, фенциклидин, δ-тетрагидроканнабинол.

Характер психических нарушений для различных психодислептиков не одинаков. Для некоторых характерно изменение эмоционального статуса - так называемые эйфориогены (кокаин), другие характеризуются нарушением процессов восприятия - галлюциногены (LSD, псилоцибин, мескалин), наиболее опасным из них является синтетическое вещество метилендиоксиамфетамин, острые отравления которым иногда заканчиваются смертью; потребление делириогенов характеризуется извращением психической активности с развитием делириозных расстройств (атропин, скополамин, фенциклидин, фторацизин).
К настоящему времени известно более 150 синтетических каннабиноидов («агонисты каннабиноид-ных рецепторов», «каннабимиметики», «спайсы»), Согласно своему химическому строению они разделены на 7 групп (бензоилиндолы, нафтоилиндолы,

нафтилметилиндолы, нафтоилпирролы, нафтилмети-лидены, фенилацетилиндолы, циклогексилфенолы). Несмотря на различия в структуре, все они являются агонистами каннабиноидных рецепторов CB1. Их действие на ЦНС подобно таковому у продуктов конопли, однако превосходит его по силе. Токсичность синтетических каннабиноидов подтверждается тем, что их биотрансформация в организме приводит к образованию ряда психоактивных и токсичных метаболитов.

При систематическом приеме синтетических канна-биноидов формируются толерантность, психическая зависимость, абстинентный синдром. Еще большую значимость имеют острые психические расстройства (психозы, ажитация, галлюцинации, спутанность сознания, парестезии, клонические и хореатетозные судороги), нарушения дыхания и функции сердечнососудистой системы.

Вторичные психозы - неспецифические психопатологические синдромы, относительно редко появляющиеся у пациентов в соматогенной стадии отравления. Часто у них выявляются неврологические расстройства: симметричные нарушения функции ЧН, изменения мышечного тонуса, гиперкинезы, мозжечковые расстройства, изменения рефлексов.

27.2.5. Токсическая энцефалопатия

Некоторые из указанных выше психоневрологических расстройств, протекающих длительно и тяжело, иногда объединяют термином «токсическая энцефалопатия» (стойкое токсическое поражение головного мозга). Острая токсическая энцефалопатия проявляется спутанностью сознания, невозможностью концентрации, в тяжелых случаях - комой. В ряде случаев в зависимости от вида токсиканта и его дозы и при надлежащем лечении неврологические симптомы энцефалопатии могут регрессировать. Тем не менее необратимые изменения в головном мозге могут развиться даже при однократном воздействии токсичного вещества. Хроническое воздействие малых доз может вызвать появление незаметных симптомов, остающихся нераспознанными долгое время. К таким симптомам следует отнести неустойчивость настроения, утомляемость, вялость, легкие когнитивные расстройства. Необратимые остаточные нарушения могут сохраняться, особенно после тяжелого отравления или продолжительного воздействия токсиканта, хотя можно добиться улучшения после удаления его из организма.

Наиболее известна психоневрологическая клиника токсической энцефалопатии при остром отравлении окисью углерода, подострых и хронических отравлениях соединениями тяжелых металлов и мышьяка, в особенности - металлоорганических соединений, при хроническом употреблении наркотических и других психоактивных препаратов, токсикоманиях с употреблением органических растворителей (бензол, толуол, трихлорэтилен).

Для острых отравлений характерно поражение артерий с последующими дегенеративными изменениями мозговой ткани, отек оболочек мозга и их полнокровие, образование диссеминированных участков некроза в коре головного мозга и подкорковых образованиях.

27.2.6. Гипертермический синдром

27.2.6.1. ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ

Злокачественная гипертермия - редкое осложнение применения ингаляционных анестетиков, сукса-метония хлорида. Вероятной его причиной является врожденная предрасположенность. Злокачественная гипертермия может быть обусловлена повышением метаболизма скелетных мышц с развитием мышечной ригидности. Первым признаком злокачественной гипертермии может быть ригидность жевательных мышц, затем нарастает ригидность скелетных мышц. Это сопровождается повышением содержания углекислого газа в артериальной и венозной крови и в альвеолярном воздухе, развитием метаболического ацидоза. Развиваются тахикардия, тахипноэ, повышение АД. Наблюдается выброс большого количества калия из мышечных волокон, что может привести к угрожающей жизни гиперкалиемии. На этом фоне возможно развитие рабдомиолиза с последующим миоглоби-нурическим нефрозом.

Лечение включает немедленное прекращение введения воздействующего вещества, гипервентиляцию 100% кислородом, активное охлаждение и коррекцию гиперкалиемии.

27.2.6.2. СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ

Близкой к злокачественной гипертермии по механизму развития является симпатомиметическая причина гипертермии вследствие избыточной нейро-мышечной активности, приводящей к повышенной теплопродукции. Симпатомиметическая гипертермия развивается под воздействием метамфетамина и его производных. На фоне повышенной мышечной активности развивается подъем температуры тела до 40 °C и выше, сопровождающийся потерей сознания, судорогами.

В качестве средств неотложной помощи используют бензодиазепины, а при отсутствии эффекта лечение галоперидолом или дроперидолом может быть эффективным. Можно применять физические методы охлаждения. Учитывая вероятность отрицательного влияния амфетаминов на сердце, необходимо обеспечить мониторирование сердечной деятельности пациента.

27.2.7. Серотониновый синдром

Серотониновый синдром - распространенный и тяжелый побочный эффект применения СИОЗС (флуоксетин, пароксетин, кломипрамин, кокаин, венлафаксин и

др.), передозировки серотонинерги-ческих препаратов (серотонин, триптофан*[9], кокаин, литий, ЛСД и др.), взаимодействия двух или более препаратов с серотонергическим действием. Серотониновый синдром проявляется нарушением сознания, возбуждением, миоклониями, гиперрефлексией, тремором, потливостью, мышечной ригидностью, гипертермией вследствие повышенной мышечной активности. Отличительной особенностью являются клонусы, более выраженные в нижних конечностях. При постановке диагноза «серо-тониновый синдром» следует исключить недавнее употребление нейролептиков.

Лечение включает прекращение действия любых серотонинергических веществ, симптоматическую и поддерживающую терапию. Наиболее широко для лечения серотонинового синдрома используется антигистаминный препарат ципрогептадин, который также является антагонистом 5НТ-2 рецепторов. Вводится перорально по 4 мг, и поэтому его трудно ввести пациенту с тяжелым течением серотонинового синдрома, кроме того, он может вызвать добавочный седативный эффект.

27.2.8. Злокачественный нейролептический синдром

Злокачественный нейролептический синдром - потенциально угрожающее жизни состояние. Возникает при длительном лечении антагонистами дофамина, приеме нейролептиков пролонгированного действия, при одновременно назначаемых препаратах лития или назначения нескольких нейролептических препаратов. В патогенезе играет роль резкое подавление дофаминергической передачи в гипоталамусе, что приводит к нарушению терморегуляции и другим вегетативным расстройствам.

Характерные клинические проявления злокачественного нейролептического синдрома:

1) выраженная мышечная пластическая ригидность и гипертермия до 38 °С и выше, хореические гиперкинезы;

2) расстройства сознания: оглушение, сопор, делирий, кататония, мутизм, возможно коматозное состояние, дизартрия, неспособность контролировать свои физиологические отправления;

3) повышенная потливость, слюнотечение, дисфагия, тахикардия, повышенное или лабильное АД, лейкоцитоз, лабораторное подтверждение рабдомиолиза (повышение КФК, ЛДГ, исследование миоглобина), гиповолемия и дегидратация, метаболический ацидоз, острая почечная недостаточность вследствие рабдомиолиза, коагулопатия.

27.3. ДИАГНОСТИКА ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Диагностика токсических поражений нервной системы, по сути, является составной частью процесса, осуществляемого при диагностике острого (или хронического) отравления и включает общие принципы: клиническую, лабораторную,

инструментальную диагностику с акцентом на признаки, касающиеся поражения нервной системы. При этом, учитывая, что нервная система не является обособленной частью организма, следует принимать во внимание патологические изменения, наступающие в других органах и системах под воздействием токсичного вещества и имеющие прямое или косвенное отношение к симптомам поражения нервной системы.

27.3.1. Клиническая диагностика

Направлена на выяснение токсикологического анамнеза, в частности, сведений, указывающих на возможный или подтвержденный очевидцами контакт с токсичным веществом (пероральный прием лекарственных препаратов, инъекция, ингаляция психоактивных веществ), наличие алкогольной, наркотической или лекарственной зависимости, контакт с токсичным веществом на производстве и пр. Нередко токсикологический анамнез отсутствует. В таких случаях на первое место в диагностическом алгоритме выходит клиническая диагностика, которая направлена, прежде всего, на сбор анамнеза, свидетельствующего об употреблении психотропных (или ней-ротропных) лекарственных препаратов или других химических веществ, а в ряде случаев - на выяснение других обстоятельств контакта с токсикантом, выявление признаков поражения ЦНС и ПНС, а также симптомов со стороны других систем организма, связанных с предполагаемой интоксикацией.

При подозрении на отравление веществами, воздействующими на нервную систему, важно обратить внимание на следующие особенности.

1. Угнетение сознания различной степени выраженности вплоть до токсической комы (может быть использована ШКГ). С целью оценки динамики процесса целесообразно проводить оценку при госпитализации пациента, через 12 и 24 ч.

2. Психомоторное возбуждение (психодислептиче-ский, делириозный синдромы), характеризующееся признаками периферического и центрального анти-холинергического (холинолитического) синдрома, активации симапатоадреналовой системы.

3. Поражение ПНС (невропатия, вялые парезы и параличи).

4. Наличие соматовегетативных симптомов, типичных для отдельных веществ психотропного и нейротропного действия. Нарушения дыхания по центральному типу (характерны прежде всего для интоксикации опиоидами). Следствием соматовеге-тативных нарушений являются симметричные изменения величины зрачков, расстройства потоотделения, нарушения секреции слюнных и бронхиальных желез. Так, при отравлении веществами, обладающими М-холиномиметическим действием (ФОС), развивается выраженный мускариноподобный синдром (миоз, резкая потливость и явления бронхореи, гипотермия), свидетельствующий о преобладании тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Миоз, умеренно

выраженные гиперсаливация и бронхорея могут наблюдаться и при отравлении барбитуратами, алкоголем. Для интоксикации холи-нолитиками (алкалоиды белладонны, дурман, препараты, содержащие атропин, трициклические антидепрессанты, противопаркинсонические препараты и др.) характерно развитие антихолинергического атропиноподобного синдрома: мидриаз, гиперемия и сухость кожных покровов и слизистых оболочек, гипертермия и психомоторное возбуждение. Часто отмечаются нарушения функции сердечно-сосудистой системы (брадикардия при отравлении ФОС, тахикардия при воздействии холинолитиков).
Проявлениями хронической интоксикации могут быть алопеция при отравлении таллием, выделительный стоматит, гингивит при отравлении ртутью, свинцом. Кроме того, следует обращать внимание на динамическую и топическую характеристику симптомов: этапность развития и локализацию проявления нарушений, например, проявления токсической невропатии при отравлении таллием, как правило, начинаются с болевых ощущений в мышцах нижних конечностей, нарушения чувствительности и носят восходящий характер, охватывая мышцы грудной клетки.

Дополнительными неспецифическими проявлениями, позволяющими заподозрить нейроинтоксикацию, являются токсический дерматомиозит или синдром позиционной травмы, характерный для отравлений снотворными (чаще - барбитуратами), этанолом, наркотиками опийного ряда, окисью углерода. В наиболее тяжелых случаях при вовлечении в процесс мышечных групп развивается поражение почек (миоренальный синдром).

27.3.2. Дифференциальная диагностика

Учитывая особенности течения отравлений психоактивными препаратами, а также предшествующие заболевания и состояния, поражающие психоневрологическую сферу и влияющие на клиническую картину отравления, а иногда симулирующие отравление, часто возникает необходимость дифференциальной диагностики психоневрологических расстройств в токсикологической клинике.

Проведение дифференциальной диагностики требует исключения состояний, сопровождающихся угнетением сознания:

• ЧМТ;

• острое нарушение мозгового кровообращения;

• гипогликемия, гипергликемия, кетоацидоз, гиперосмолярная кома;

• печеночная кома;

• коматозное состояние при шоке, перитоните, полиорганной недостаточности, онкологических заболеваниях, сепсисе;

• менингит, менингоэнцефалит, другие нейроинфекции.

Ведущую роль при дифференциальной диагностике имеют правильная оценка клинической картины и токсикологического исследования биологических сред.

Особые трудности диагностика нарушения со стороны нервной системы, в особенности коматозных состояний экзотоксической этиологии, от других острых заболеваний, вызывающих быстрое угнетение сознания, представляет дифференциальная диагностика коматозных состояний, вызванных отравлением веществами наркотического действия. В таких ситуациях наблюдение и оценка развития симптомов в динамике, а также динамическое клини-ко-лабораторное обследование помогают уточнить диагноз.

Для ЧМТ и нарушений мозгового кровообращения характерны постепенное углубление коматозного состояния и наличие стойкой очаговой симптоматики: анизокории, односторонней патологической симптоматики, развития центральных нарушений дыхания при поверхностной коме, гипертонического и гипергликемического синдромов, менингеальных симптомов, которые не характерны для токсической комы. Ключевую роль при выявлении структурных поражений головного мозга и черепа играют КТ и МРТ. Наиболее сложна диагностика травматических повреждений мозга с локализацией в задней черепной ямке, когда очаговая неврологическая симптоматика нередко отсутствует. Исследование ЭЭГ у таких больных выявляет области биоэлектрического молчания на фоне дезорганизованной активности в других отделах мозга.

Следует учитывать возможность развития коматозного состояния вследствие сочетанного воздействия нескольких веществ или их воздействия в комбинации с травмой черепа. В этих случаях может иметь место синергизм в угнетающем действии наркотических средств на ЦНС, и коматозное состояние может развиться при значительно меньших концентрациях токсикантов в крови. Кроме того, при травматических повреждениях черепа либо нарушении мозгового кровообращения в сочетании с отравлением возможно наличие коматозного состояния при низком содержании токсичных веществ в крови на уровне терапевтической или следовой концентрации. В таких случаях наличие психотропного препарата или алкоголя не являются причиной комы.
Указанные трудности дифференциальной диагностики коматозных состояний диктуют необходимость в сомнительных случаях консультации.

Общепринятой во многих странах является консультативная токсикологическая помощь по телефону, другим каналам связи, которая осуществляется токсикологическими информационными центрами.

27.3.3. Лабораторная диагностика

Лабораторная химико-токсикологическая диагностика проводится с целью дифференциальной диагностики комы, для выбора адекватного метода детоксикации

и контроля эффективности лечения и представляет собой двухэтапный процесс - качественное обнаружение наличия препарата в организме и количественное его определение. Для этого необходимо, чтобы исследование проводилось экстренно, по мере возникновения показаний.

При диагностике лекарственного отравления производится качественное обнаружение вещества в моче методом тонкослойной хроматографии, позволяющим осуществить скрининг и выявить не только исходные препараты, но и их метаболиты, а также присутствие других лекарственных препаратов, которые могут оказывать влияние на клиническую картину отравления. Нижний предел обнаружения препаратов при тонкослойной хроматографии составляет 10 мкг/мл. Наркотики опийной группы, каннабино-иды, амфетамины, барбитураты, бензодиазепины можно также определить качественно с помощью тест-полосок, а также качественно и количественно методом иммуноферментного анализа в моче и крови. Предел обнаружения при исследовании этим методом - 0,02 мкг/мл. Следует сказать, что иммуноферментный анализ может давать ложноположительный результат, поэтому в сомнительных случаях требуется проверять положительный ответ такими методами, как высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хроматография, газовая хроматография - масспектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография - мас-спектрометрия. Этими методами определяют многие другие лекарственные препараты, а для выявления синтетических каннабиноидов масспектрометрические методы (в частности, тандемная масспектрометрия) являются единственно информативными. При отравлении спиртами, а также психотропными препаратами, наркотиками в случае дифференциальной диагностики
проводится исследование на наличие и содержание этилового алкоголя в крови и моче. Наиболее широко применяется метод газожидкостной хроматографии, который обладает высокой избирательностью, чувствительностью и точностью (чувствительность 0,005 г/л этанола), позволяет определить не только этиловый, но и другие спирты, растворители, ФОС.

Менее доступными, но очень важными в определенных ситуациях являются исследования для определения металлов в биосредах с помощью методов спектрального анализа (атомно-абсорбционная спектрофотометрия, спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой и др.). Как правило, исследуются моча, кровь, однако в случае длительного контакта с токсикантом (хроническое отравление) либо когда от момента контакта до исследования прошло много времени, исследованию подвергаются дериваты кожи - волосы, ногти. Наличие токсиканта в этих биообъектах дает основание подтвердить имевший место контакт, однако для решения вопроса о необходимости проведения таких методов детоксикации, как гемодиализ, необходимо исследование крови или мочи.

Перечисленные токсикологические исследования доступны центрам отравлений, а при отсутствии таковых при насущной необходимости можно использовать возможности химико-токсикологической лаборатории местного бюро судебно-медицинской экспертизы или наркологического диспансера (рекомендовано приказом Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 925н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми химическими отравлениями», приложение № 1).

27.3.3.1. КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Помимо химико-токсикологических с диагностической целью используются некоторые биохимические исследования, в частности: определение карбоксигемоглобина при отравлении окисью углерода, определение содержания метгемоглобина в крови (референтные значения аналогичны предыдущим), активность фермента холинэстеразы крови при отравлении ФОС. Опосредованным маркером присутствия метанола или этиленгликоля в крови является декомпенсированный метаболический ацидоз, который развивается в процессе метаболизма этих токсикантов с образованием кислот (муравьиной, щавелевой) и других кислых продуктов. В клинической практике при проведении дифференциальной диагностики пациенту, поступившему в коматозном состоянии без анамнестических данных о заболевании, наличие декомпенсированного метаболического ацидоза позволяет высказать подозрение на отравление спиртами и продолжить исследование на наличие спиртов; выраженный метаболический ацидоз в сочетании с судорожным синдромом позволяет заподозрить отравление изониазидом.
При выяснении причины комы проводится исследование уровня глюкозы в крови, уровня азотемии, печеночных ферментов. С точки зрения специфики отнести случай к отравлению каким-либо конкретным веществом не представляется возможным, однако в комплексе с клиническими симптомами это исследование может подтвердить или исключить диагностическую версию отравления веществом, обладающим наркотическим и гепатотоксическим действием (хлорированные углеводороды).

27.3.4. Инструментальная и функциональная диагностика

Цель проведения - определение (уточнение) предположительного диагноза, а также тяжести состояния, выявление осложнений и сопутствующих заболеваний, дифференциальная диагностика.

ЭКГ должна быть проведена сразу при поступлении пациента в связи с тем, что ряд препаратов может вызвать нарушения деятельности сердца, в частности, блокаду быстрых натриевых каналов, а также блокаду каналов, проницаемых для калия, что проявляется расширением комплекса *QRS* и интервала *Q-T*. Эти нарушения присущи трициклическим антидепрессантам, в особенности амитриптилину, карбамазепину, кокаину. Изменения на ЭКГ помогут выявить риск развития некоторых некардиальных осложнений. Например, увеличение ширины комплекса *QRS* более чем на 100 мс ведет

к 30% риску появления судорожных приступов. В остальных случаях ЭКГ позволяет лишь оценить состояние сердечной деятельности с точки зрения тяжести метаболических и гипоксических нарушений в миокарде при тяжелых отравлениях, а также сопутствующей сердечной патологии.

Рентгенография легких проводится с целью исключения воспалительных и специфических (туберкулез) процессов в легких.

УЗИ головного мозга - наиболее доступный метод диагностики объемного образования в головном мозге, при необходимости дифференциальной диагностики с закрытой ЧМТ, сосудистой патологией со стороны головного мозга, которые могут сопутствовать отравлению либо являться основными заболеваниями, не диагностированными на догоспитальном этапе.
Исследование спинномозговой жидкости проводится с дифференциально-диагностической целью при подозрении на внутричерепную гематому, нарушение мозгового кровообращения, менингит, менин-гоэнцефалит. Кроме того, может иметь терапевтическое значение при отеке головного мозга при тяжелом отравлении этиленгликолем, метанолом.

КТ и МРТ головного мозга проводятся с целью исключения инсульта, травмы головного мозга, его отека, повреждения костей черепа.

Церебральная ангиография также относится к верифицирующим методам исследования при невозможности подтверждения или исключения наличия внутричерепной гематомы ранее проведенными исследованиями.

ЭЭГ также может использоваться как дифференциально-диагностическое исследование, так и с целью выявления некоторых специфических изменений, наблюдаемых при отравлении отдельными веществами наркотического действия. Наиболее выражена специфика при тяжелом отравлении барбитуратами, выражающаяся наличием так называемых зон биоэлектрического молчания от 2до35с симметрично во всех отведениях, продолжительность которых прямо пропорциональна глубине комы. Интересны изменения ЭЭГ при отравлении этанолом, когда у пациентов в состоянии глубокой комы биоэлектрическая активность представлена мономорфными синусоидальными θ- и δ-колебаниями высокой амплитуды 100-240 мкв, на которые накладывались отдельные дезорганизованные α-колебания. При тяжелых отравлениях окисью углерода изменения носили своеобразный характер и были представлены сплошными комплексами типа «острая волна - медленная волна», имевшими в ряде случаев вид множественных «пик-волн», прерывавшихся более или менее регулярно высоковольтными (150-250 мкв) медленными колебаниями в ритме θ и δ.

При острых отравлениях снотворными, наркотиками и другими депрессантами ЦНС, вызывающими состояние глубокого, но обратимого наркоза, о прижизненной гибели

мозга можно судить только спустя 30 ч и более непрерывной регистрации изоэлектрической ЭЭГ.
ЭМГ может быть использована для определения наличия и оценки выраженности нарушения нервно-мышечной проводимости, как с диагностической целью, так и с целью оценки эффективности проводимого лечения.

27.4. ЛЕЧЕНИЕ

Исключительно важна ранняя диагностика злокачественного нейролептического синдрома. Необходимо немедленное прекращение приема препаратов, вызвавших его. Лечение симптоматическое. При угрожающей жизни гипертермии показаны физические методы охлаждения, устранение дегидратации внутривенными вливаниями физиологического раствора, коррекция электролитного баланса, контроль диуреза, особенно при наличии миоглоби-нурии. Необходима профилактика тромбоэмболических осложнений. С целью устранения мышечной ригидности назначаются бензодиазепины в достаточных дозах. Возможно применение бромокриптина по 2,5-10 мг 3-4 раза в сутки внутрь или через назогастральный зонд или применение амантадина и бромокриптина, однако при подозрении на серо-тонинергический синдром от их введения следует воздержаться.

27.4.1. Гипертермия при антихолинергическом синдроме

Антихолинергический (холинолитический) синдром вследствие отравления холиноблокаторами (атропин, скополамин*[9], гиосциамин*[9]) характеризуется острыми расстройствами психики (возбуждение), мидриазом, тахикардией, гипертермией. Важными признаками являются ангидроз и сухость слизистых оболочек.

Гипертермия купируется охлаждающими физическими методами, введением седативных препаратов, а также специфического антагониста ацетилхолинесте-разы физостигмина*[9] (аминостигмин*[9], галантамин).

27.4.1.1. ГИПЕРТЕРМИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТОКСИКАНТОВ, РАЗОБЩАЮЩИХ ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

Этот вид гипертермии развивается в результате действия токсикантов, вызывающих разобщение окислительного фосфорилирования. Таким веществом является динитрофенол, который нарушает образование макроэргических фосфатных связей и синтез АТФ. Образовавшаяся при окислении субстратов энергия вызывает повышение температуры, которое может представлять опасность для жизни. Применение этого препарата рассматривается как способ борьбы с излишним весом. Кроме того, динитрофенол использовался в качестве гербицида, фунгицида и консерванта древесины однако, учитывая его токсичность, он был запрещен во многих странах, в том числе и в качестве средства для снижения веса тела.

Для отравления динитрофенолом характерно общее недомогание, ГБ, сыпь, повышенное потоотделение, жажда, одышка, гипертермия до 39-40 °С и выше, поражение печени. Тяжелое отравление может закончиться летально. Лечение симптоматическое, направленное на борьбу с гипертермией, коррекцию водно-электролитного баланса, мониторинг системы дыхания, использование гепатопротекторов.

27.4.2. Нарушение нервно-мышечной проводимости токсического генеза

Большую опасность при тяжелых отравлениях представляют нарушения нервной регуляции деятельности жизненно важных органов и систем: двигательной, дыхательной, сердечно-сосудистой.

Нарушение проведения импульса по нервным волокнам возникает при действии токсичных веществ, способных влиять на передачу импульсов от нервной клетки к исполнительному иннервируемому органу. К веществам, нарушающим передачу нервных импульсов в синапсах периферического отдела нервной системы, относятся яды некоторых змей (тигровая, морская змея и др.). Токсический эффект проявляется в виде миалгии, птоза, паралича языкоглоточного нерва, пареза конечностей, паралича дыхательной мускулатуры, нарушения деятельности сердца. Такой же механизм действия характерен для ботулоток-сина, но эта патология не рассматривается в рамках клинической токсикологии. Нервно-паралитическим действием обладают некоторые другие биотоксины, нарушающие нервную проводимость, вызывающие развитие параличей (сакситоксин, тетродотоксин). Первый содержится в морских моллюсках, употребляемых в пищу, тетродотоксин - преимущественно в рыбах (фугу, рыба-собака), которые употребляют в пищу в качестве деликатеса в странах Юго-Восточной Азии. В клинической картине, помимо умеренного гастроэнтерита, преобладают сенсорные расстройства (парестезии, ощущение жжения губ, языка, ротовой полости, затем онемение кожи конечностей), беспокойство, мышечная слабость. Ранним проявлением этих осложнений являются фибрилляции, которые сопровождаются выраженной мышечной слабостью («токсическая миастения»), появляются тремор, нарушение координации движений, постепенно развивающийся паралич охватывает все большие группы мышц, сознание при этом сохранено. Смерть наступает от паралича дыхательной мускулатуры. Специфического антидота не существует. Спасти пострадавшего можно лишь проведением обычных мероприятий по ИВЛ.

Нарушения нервно-мышечной проводимости, проявляющиеся парезами или параличами, наблюдаются при подострых и хронических отравлениях, а также могут развиться вследствие перенесенных острых интоксикаций ФОС, хлоридом бария, мышьяком, триортокрезилфосфатом, курареподоб-ными препаратами, соединениями тяжелых металлов и др.). Токсические невропатии развиваются в результате

сегментарной демиелинизации (токсическая миелинопатия) и аксональной дегенерации (токсическая дистальная аксонопатия). Наблюдается также смешанная форма нейротоксического процесса. Дистальная аксонопатия является наиболее частой формой токсического поражения периферического отдела нервной системы и в большинстве случаев характеризуется знаками симметричной сенсорной полиневропатии. Дегенеративные изменения возникают в дистальных отделах нервных волокон, постепенно распространяясь проксимально к телу нервной клетки, при этом нарастает слабость соответствующих групп мышц. Вначале нарушение чувствительности отмечается на конечностях в области кистей и стоп и проявляется потерей чувствительности. Дальнейшая картина развития полиневропатии достаточно типична. Нарушение чувствительности - онемение кожи конечностей, болевые ощущения по ходу нервных волокон, сопровождаются слабостью и болезненностью мышц, которые нарастают от периферии к центру. Это ведет к тому, что пострадавшие с трудом передвигаются. В большинстве случаев повреждаются и структуры ЦНС, поэтому нередко токсическим полиневропатиям сопутствуют явления энцефалопатии. Классическим примером токсической аксонопа-тии является отравление триорто-крезилфосфатом, при котором начало заболевания характеризуется явлениями гастроэнтерита, затем, после латентного периода, продолжающегося от 13 до 27 сут, появляются парестезии, парезы дистальных отделов нижних конечностей; ЧН не поражаются.
Наиболее частыми токсикантами, при отравлении которыми развивается поражение ПНС в сочетании с токсической энцефалопатией, являются органические соединения ртути (метилртуть), свинца (тетраэтил-свинец), таллия. Для каждого из этих токсикантов присущи характерные особенности клинической картины отравления.

Паркинсонизм, вызванный ксенобиотиками, характеризуется нарушением равновесия, неустойчивой походкой, мышечной ригидностью, гипомимией и гипокинезией. Паркинсонизм, развивающийся в результате длительного приема некоторых медикаментов (вальпроевая кислота, флуоксетин, цитоста-тики и др.), является обратимым, симптомы исчезают после отмены препаратов. Возможен также необратимый паркинсонизм при длительном воздействии меди, марганца (последний встречается у лиц, употребляющих нелегально приготовленные с использованием марганцево-кислого калия наркотики - эфедрон, первитин), тяжелом отравлении окисью углерода, сероуглеродом.

Близким по клинической картине является экстрапирамидный синдром, развивающийся вследствие приема нейролептиков (галоперидол, трифлуопера-зин, перфеназин). У пациентов наблюдаются длительные непроизвольные мышечные сокращения, спастическая кривошея, блефароспазм на фоне тахикардии, иногда слюнотечение, без угрожающих жизни расстройств витальных функций. Сознание, как правило, сохранено. Развиваются, как правило, при приеме типичных нейролептиков

в высоких дозах без одновременного приема противопаркинсонических препаратов. Купируются симптомы при отмене нейролептика, назначении холинолитиков, противо-паркинсонических (тригексифенидил) препаратов; возможно применение производных бензодиазепина (диазепам).

27.4.3. Поражение спинного мозга

27.4.3.1. МИЕЛОПАТИИ

Латиризм - редкая форма миелопатии - отравления ядовитыми растениями, в частности особым видом чечевицы (чина, или чина посевная, *lathyrus).* При случайном попадании в пищу развивается ней-ролатиризм. В клинической картине на первый план выходит нижняя спастическая параплегия, слабость мышц туловища, нарушение функции тазовых органов, расстройства кровообращения в нижних конечностях, сопровождающиеся постоянным чувством холода, понижением температуры кожных покровов. Течение, как правило, подострое, возможно улучшение в виде восстановление функции тазовых органов однако спастический парапарез и сухожильная гиперрефлексия сохраняются, хотя и менее выраженными. Лечение симптоматическое, направленное на снижение мышечного тонуса.
Триходесмотоксикоз (джайлантарский энцефалит) развивается после употребления в пищу зерна и зер-нопродуктов, загрязненных семенами растения три-ходесма седая, эндемичного для предгорных районов Центральной Азии. При остром отравлении развивается токсический гастроэнтерит, а при длительном употреблении в пищу - поражение спинного мозга с развитием парезов и параличей.

Оксид азота также обладает токсическим воздействием на задние столбы спинного мозга, вызывая клиническую картину, сходную с дефицитом витамина B_{12}.

Следует помнить о возможности острого поражения органа зрения, проявляющегося снижением остроты, четкости зрения вплоть до слепоты, вследствие токсического неврита зрительного нерва, являющегося характерным симптомом отравления метиловым спиртом, хинином. Характерно появление нарушений зрения через 24-36 ч после употребления яда. Снижение зрения сопровождается мидриазом без реакции зрачков на свет, при осмотре глазного дна

выявляется картина атрофии сетчатки и зрительного нерва. В большинстве случаев потеря зрения носит необратимый характер. При некоторых отравлениях (салицилаты, сердечные гликозиды) возможно нарушение цветового зрения. Нарушения слуха (снижение его остроты, шум в ушах) как преходящий симптом наблюдаются при отравлении салицилатами, хинином. При применении некоторых антибиотиков (стрептомицин, канамицин, мономицин*[9], неомицин) развивается токсическая невропатия слухового нерва с необратимой потерей слуха.

Лечение токсических невропатий должно быть комплексным и начинаться с ускоренного выведения токсичного вещества из организма, введения антидотов по показаниям. В соматогенной стадии после удаления из организма токсичного вещества лечение невропатий проводится по принятым стандартам лечения. В большинстве случаев эти поражения обратимы, однако улучшение наступает через несколько месяцев или лет после воздействия токсиканта.

27.4.4. Лечебные мероприятия

27.4.4.1. СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АНТИДОТНАЯ ТЕРАПИЯ

Современное лечение больных с острыми экзогенными отравлениями предполагает возможно более раннее комплексное применение методов антидотной терапии в сочетании с активной детоксикацией организма. При некоторых видах острых отравлений значительный эффект лечения наблюдается после специфической антидотной терапии.

Это касается тех антидотов, которые действуют по типу конкурентного антагонизма и относятся к фармакологическим антагонистам или симптоматическим противоядиям.

При отравлениях лекарственными веществами группы опия (морфин, героин*[9], метадон*[9], кодеин и пр.) с успехом используется препарат налоксон, позволяющий быстро купировать явления паралича дыхательного центра и восстановить сознание. Близкий к морфину по своей химической структуре препарат оказывает конкурирующее влияние на ЦНС, в частности на дыхательный центр, откуда он вытесняет морфин и ослабляет угнетение ее функций. Налоксон вводится внутривенно струйно или капельно в дозе 0,4-0,8 мг.

Таким же быстрым эффектом обладает препарат флумазенил, являющийся антагонистом бензодиа-зепиновых препаратов. Внутривенное введение флу-мазенила в дозе 1 мг взрослому человеку приводит к быстрому восстановлению сознания при этом отравлении.

При отравлении препаратами, вызывающими центральный антихолинергический синдром, характерные нарушения психики быстро купируются вве-

Таблица 27.1. Перечень антидотов, используемых при отравлении веществами, поражающими нервную систему, и основные противопоказания к применению

Наименование препарата	Пути введения, дозы	Вещества, при отравлениях которыми рекомендуется использование антидотов	Противопоказания
Аминостигмин*[9], галантамин, физо-стигмин*[9]	1-2 мг в виде 0,1% раствора аминостигмина*[9], физостигмина салицилата*[9], 2,5-5 мг галантамина в виде 0,1-0,5%	Холинолитические средства (атропин, тригексифенидил и др. холинолитики), препараты	Бронхиальная астма, отравления ФОС и другими антихолинэсте-разными веществами, нарушение ритма и проводимости сердца

	раствора внутривенно, внутримышечно повторно через 1-2 ч, 2-3 раза в сутки	с сопутствующим центральным холинолитическим эффектом (трициклические антидепрессанты, дифенги-драмин)	
Атропин	Внутривенно (при интенсивной атро-пинизации), внутримышечно (при поддерживающей) - от 5-10 мг до 100-500 мг и более в сутки в виде 0,1% раствора (ампулы по 1 мл) до достижения легкой переатропиниза-ции. При отравлении лекарственными препаратами, вызывающими бради-кардию, доза атропина не должна превышать 1-2 мг одномоментно	ФОС, лекарственные препараты, токсическое действие которых сопровождается брадикардией	Холинолитический синдром
Декстроза	5%, 10%, 20% растворы - до 400 мл внутривенно капельно или 40% раствор до 100 мл внутривенно струйно	Синильная кислота, цианиды, инсулин, глибенкламид, карбутамид и др.	Выраженная гипергликемия
Димеркаптопро-пансульфонат натрия	20-30 мл 5% раствора в начале и в конце зондового промывания желудка, внутримышечно по 5-10 мл, перед проведением гемодиализа 20-30 мл внутривенно струйно, до 150 мл в сутки внутривенно капельно в растворах декстрозы (5%, 10%)	Соединения тяжелых металлов, мышьяка, сурьмы	Аллергия к препарату

Окончание табл. 27.1

Наименование препарата	**Пути введения, дозы**	**Вещества, при отравлениях которыми рекомендуется использование антидотов**	**Противопоказания**
Кальция тринатрия пентетат	Разовая доза 0,25 г (5 мл 5% раствора), в острых случаях она может быть повышена до 1,5 г (30 мл 5% раствора). Внутримышечно медленно, наблюдая за состоянием сердечнососудистой системы (в течение 1-2 дней); на курс 10-20 инъекций	Соединения свинца, радиоактивных металлов	Лихорадочные состояния, поражения паренхимы почек. АГ с нарушением функции почек, коронароспазм
Карбоксим	При поражениях ФОС легкой степени Карбоксим применяется в одной лечебной дозе (1 мл 15% раствора внутримышечно). При поражениях ФОС средней степени, как правило, требуется двукратное применение Карбоксима в одной лечебной дозе с интервалом 2-3 ч. При поражениях ФОС тяжелой степени доза Карбоксима может быть увеличена до 3-4 мл 15% раствора (0,4-0,6 г). Эта доза вводится с интервалом 1-2 ч	ФОС	Через 24 ч после начала отравления препарат не эффективен. Противопоказания не выявлены

Кислород	Ингаляция в виде 40-60% смеси с воздухом в количестве 4-5 л/мин. Гипербарическая оксигенация (1 атм) в течение 45-60 мин, при необходимости - повторно через 12 ч	Окись углерода	Не установлены
Налоксон	0,4-0,8 мг (1-2 ампулы) внутривенно струйно, при нестойком эффекте восстановления дыхания целесообразно вводить внутривенно капельно	Наркотики группы опия, опиоиды	У лиц, страдающих опийной наркоманией, введение налоксона может вызвать абстинентный синдром
Натрия тиосульфат	До 100 мл 30% раствора внутривенно капельно в 5 или 10% растворе декстрозы	Синильная кислота, цианиды, соединения тяжелых металлов, мышьяка и сурьмы	Не установлены
Пиридоксин	Внутривенно капельно в 5%, 10% растворе декстрозы 25-50 мг на 1 кг массы тела больного	Изониазид, сероуглерод, гидразин, дитиокарбаматы, трихлорэтилен	Аллергия к препарату
Флумазенил	Вначале 0,5-1,0 мг в/в, если через несколько минут эффект отсутствует - повторное введение до общей дозы 2 мг. При повторном углублении расстройства сознания - в/в введение в количестве 0,1-0,4 мг/ч	Отравления препаратами бен-зодиазепинового ряда	При быстром введении могут развиться признаки передозировки (беспокойство, возбуждение, тахикардия, у лиц, страдающих зависимостью от бензодиазепи-нов, может развиться синдром абстиненции)
Цинка бисвини-лимидазола диацетат	Внутримышечно по 1 мл 6% раствора повторно	Отравление окисью углерода, поражение дыхательных путей продуктами горения	Не выявлены
Этанол	1-2 мл чистого алкоголя на 1 кг массы тела больного внутривенно капельно в виде 5% раствора в декстрозе (5%, 10%). Либо внутрь в виде 30% раствора по 30-50 мл 3-6 раз в сутки	Метиловый спирт, этиленгликоль, производные целлозольвов, диметилфталат, фторэтанол	Острое отравление этанолом

дением антидота антихолинэстеразного действия галантамина, который вводится внутривенно или внутримышечно в виде 0,25-0,5% раствора. Быстрый холинолитический эффект достигается введением 0,1% раствора сернокислого атропина для устранения брадикардии и бронхореи при отравлении ФОС.
Из средств специфической терапии, применяемых при отравлении веществами, которые можно отнести к нейротоксическим, следует отметить такие, как пири-доксин, применяемый при отравлении производными изониазида (фтивазид, тубазид*[9]), вызывающими коматозное состояние с эпилептиформными судорогами, восстанавливающий активность декарбоксилаз, избирательно ингибируемых этими веществами.

Специфическая терапия является одним из основных методов лечения острых отравлений ФОС. Она основана на сочетанном применении двух типов антидотов: холинолитических средств и реактиваторов холинэстеразы (Карбоксим 15% раствор), однако действие последних можно оценить лишь ретроспективно по регрессу клинической картины поражения ЦНС. То же самое можно сказать об антидотах,

используемых с целью лечения отравления тиоловыми ядами (соединения тяжелых металлов, мышьяк). Широко известно лечебное действие этилового алкоголя при отравлении метиловым спиртом, этиленгликолем, метиле-нового синего - при отравлениях метгемоглобинобразующими ядами (анилин и др.). Общие сведения об антидотах, рекомендованных для применения при отравлении веществами, вызывающими нарушение деятельности нервной системы, приведено в табл. 27.1.

В списке антидотов, рекомендованных Международной программой химической безопасности ВОЗ, указан дантролен*[9], как эффективный препарат при лечении злокачественной гипертермии. Несмотря на то, что дантролен*[9] не имеет регистрации в Российской Федерации, представляется целесообразным дать пояснения по этому препарату. По существу дантролен*[9] не является антидотом, это - особый миорелаксант, единственный эффективный для профилактики и лечения злокачественной гипертермии. Дантролен*[9] показан всем больным с тяжелой гипертермией, если нельзя полностью исключить злокачественную гипертермию. Описано применение дантролена*[9]при острой гипертермии другой этиологии, в том числе злокачественного нейролептического, серотонинового синдрома, теплового удара, передозировки экстази, однако строгого научного подтверждения эффективности препарата не получено. При лечении злокачественной гипертермии дантролен*[9] назначают в начальной дозе 2,5 мг/кг внутривенно струйно и повторяют каждые 30 мин до исчезновения симптомов гипертермии или достижения суммарной дозы 10 мг/кг. Затем дантролен* вводят в дозе 1-2 мг/кг каждые 6 час в течение 1-3 сут для профилактики рецидивов.

27.4.4.2. ДЕТОКСИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Удаление токсичных веществ, вызвавших поражение нервной системы, является весьма важной и срочной задачей, тем более что длительное химическое воздействие может привести к формированию на фоне функционального поражения органических изменений, прежде всего, в ЦНС.

Поскольку токсиканты, вызывающие поражение нервной системы, представлены довольно разнообразными группами веществ, имеющих различные физико-химические, химико-токсикологические свойства, пути поступления в организм, токсикокинетические характеристики, спектр методов ускоренной детоксикации представлен практически всеми методами удаления яда из организма.

С целью усиления детоксикационного эффекта экстракорпоральной детоксикации целесообразно проводить ее в комплексе с методами физио-химиогемотерапии - непрямым электрохимическим окислением, магнитной и ультрафиолетовой обработкой крови в определенной последовательности.

Основные методы детоксикации представлены в табл. 27.2.

Таблица 27.2. Методы детоксикации, применяемые при отравлении нейротоксичными веществами

Метод детоксикации	Показания	Метод детоксикации	Показания
Промывание желудка	Все пероральные отравления	Гемодиализ и его модификации: бикарбонатный. Ультрафильтрация	Отравление: лекарственными препаратами, слабо связанными с белками плазмы, спиртами, тяжелыми металлами, изониазидами, хлорированными углеводородами
Форсированный диурез	Базовый метод для всех отравлений, особенно эффективен при отравлении фенобарбиталом, спиртами. Является основным при отравлениях легкой и средней степени тяжести	Гемосорбция	Отравление: лекарственными препаратами. Изониазидами. Хлорированными углеводородами. ФОС. Гликолями. Некоторыми тяжелыми металлами. Наркотическими препаратами и некоторыми психодислептиками
Кишечный лаваж	Тяжелые отравления лекарственными препаратами, метадоном, ФОС, тяжелыми металлами	Низкопоточная вено-венозная гемодиафильтрация	При всех диализирующихся ядах. При нестабильной гемодинамике. При эндотоксикозе

При тяжелых отравлениях психофармакологическими препаратами наиболее выраженный терапевтический эффект возможен при сочетании экстракорпоральной детоксикации и кишечного лаважа, который должен начинаться раньше или одновременно с гемосорбцией или гемодиализом, поскольку он препятствует поступлению токсиканта из кишечника в кровь (учитывая энтерогепатический цикл), закрепляя, таким образом, детоксикационный эффект гемосорбции или гемодиализа.
При невозможности использования экстракорпоральных методов детоксикации или невозможности перевода пациента в специализированный стационар методами выбора являются кишечный лаваж и пери-тонеальный диализ.

27.4.4.3. СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Лечение токсической комы

В токсикогенной стадии основу терапии составляет комплекс детоксикационных мероприятий, определяемый типом токсиканта, вызвавшего кому. При некоторых отравлениях восстановление сознания достигается введением антидота - налоксона при отравлении опиатами, флумазенила при отравлении бензодиазепинами, гипербарической оксигенации и цинка бисвинилмидазола диацетата в случае отравления окисью углерода. В остальном терапия проводится по общепринятым в реаниматологии правилам, однако с учетом особенности влияния токсиканта на гомеостаз, гемодинамику и другие важные патогенетические механизмы.

Применявшееся в течение многих десятилетий лечение экзотоксической комы при помощи широкого использования высоких доз аналептиков (стрихнин*[9], коразол*[9], бемегрид и пр.) с целью быстрого восстановления сознания нередко приводило к

ухудшению состояния больных в результате появления различных осложнений (судорожный синдром с последующим углублением коматозного состояния, психозы и галлюцинации после восстановления сознания, гипертермии, отек мозга, сердечные аритмии и пр.).

Патогенез указанных осложнений обычно объясняют увеличением потребности мозга в кислороде при использовании аналептиков при сниженном его поступлении вследствие уменьшения объемной скорости кровотока из венозных синусов мозга. Положительное влияние аналептиков при отравлении снотворными наиболее проявляется только при сочетанном применении некоторых препаратов этой группы (кофеин, никетамид) при неосложненной поверхностной коме в небольших дозах (1-2 мл) через каждые 3-4 ч. Это позволяет поддерживать нормальный уровень АД и достаточную частоту дыхания, в чем, вероятно, и состоит их основное лечебное действие, особенно у пожилых людей.
Абсолютным противопоказанием к применению аналептиков являются отравления токсичными веществами, вызывающими судорожный синдром.

Лечение токсико-гипоксической энцефалопатии

В токсикогенной стадии мероприятия в первую очередь направлены на предупреждение развития и прогрессирования токсико-гипоксической энцефалопатии и включают терапию антидотами (при показаниях), а также ускоренную детоксикацию, но по мере прогрессирования проявлений заболевания возникает необходимость программного использования комплекса мероприятий по ускорению восстановления функций органов и систем, в том числе - устранения эндотоксикоза.

Необходимо также использование направленной фармакотерапии - церебропротекторной, антибактериальной, антипротеолитической и других ее видов.

При выраженных нарушениях в системе ПОЛ/ АОС рекомендуется использование антиоксидантов субстратного действия на основе янтарной кислоты - меглюмина натрия сукцината и инзозина + никотина-мида + рибофлавина + янтарной кислоты), в объеме 20 мл в 100 мл 5% раствора глюкозы, желательно до применения эфферентных методов детоксикации.

Возможно применение гипербарической оксигенации для восстановления функционирования ЦНС при тяжелых отравлениях окисью углерода, наркотиками опийного ряда, психофармакологическими препаратами.

Лечение нарушений сердечно-сосудистой системы

Лечение эндотоксигеского шока также представляет серьезную задачу. Следует исходить из того, что при тяжелых отравлениях психотропными средствами шок носит смешанный характер: гиповолемический, кардиогенный, аритмогенный. Гиповолемия, как правило, носит характер относительной, поэтому коррекцию объема

циркулирующей крови необходимо проводить под тщательным контролем центрального венозного давления, гематокрита. Для восполнения объема циркулирующей крови используют кристал-лоидные, коллоидные, плазмозамещающие растворы, сбалансированные растворы электролитов.
Лечение ПКЭ. С целью профилактики и устранения ПКЭ (нарушение сердечного ритма и проводимости, снижение сократительной функции миокарда), начиная с отравлений средней степени тяжести, проводится терапия неспецифическими мембранопротекторами, включающая в/м введение 30% масляного раствора витамина Е до 300 мг в сутки, в/м 5% раствор димеркаптопропансульфоната натрия до 2 г в сутки, кортикостериодов (гидрокортизона до 500 мг, преднизолона до 120-300 мг в сутки).

Введение натрия гидрокарбоната при расширении комплекса *QRS* вследствие токсического эффекта блока-торов натриевых каналов будет препятствовать их действию и приведет к нормализации продолжительности комплекса *QRS* и предотвращению сердечной аритмии при отравлении такими препаратами, как трицикличе-ские антидепрессанты, пропоксифен*[9], кокаин и др.

С целью улучшения сократительной функции миокарда предпочтение отдается добутамину. Препарат вызывает умеренное положительное хронотропное действие. ЧСС существенно не увеличивается при назначении в обычных дозах. Добутамин увеличивает ударный и минутный объем крови, снижает конечное диастолическое давление левого желудочка, ОПСС и сосудистое сопротивление в «малом» круге кровообращения. Скорость инфузии, необходимая для повышения минутного объема крови, - 2,5-10 мкг/ кг в минуту. Возможно увеличение скорости введения до 20 мкг/кг в минуту. В редких случаях применяют скорость вливания до 40 мкг/кг в минуту.

Следует помнить, что при развитии ПКЭ сердечные гликозиды противопоказаны!

При экстрасистолической аритмии, пароксизмаль-ных нарушениях ритма рекомендуется введение бло-каторов β-адренорецепторов, в частности, пропранолола в дозе 0,1-0,2 мг/кг в небольшом количестве физиологического раствора. Однако следует помнить, что блокаторы β-адренорецепторов противопоказаны при выраженной гипотензии, брадикардии различного типа, бронхоспазме. В случае отсутствия эффекта проводимой кардиозащитной, противоаритмической терапии при синоатриальной или AV-блокаде III степени показана чреспищеводная или трансвенозная электрокардиостимуляция.
Пациентам с пролонгацией комплекса *Q-T* более 500 мс серьезно угрожает риск развития желудочковой тахикардии типа «пируэт», в таких случаях обосновано профилактическое введение сульфата магния. Кроме того, в этой ситуации необходимо поддерживать уровень калия на верхней границе нормы.

Противоэпилептическая терапия

Для купирования эпилептического синдрома используют средства этиотропной терапии (например, антидоты при отравлении ФОС, изониазидом), если таковые существуют; в большинстве случаев применяют противоэпилептические препараты: диазепам, барбитураты (гексобарбитал, тиопентал натрия), натрия оксибутират, фенитоин, магния сульфат. При развитии ЭС внутривенно вводят миорелаксанты с последующей искусственной вентиляцией легких.

Лечение нарушений дыхания

В случае нарушения дыхания лечение проводится по общепринятым в анестезиологии-реаниматологии принципам: ИВЛ, санационная бронхоскопия. При отравлении опийными наркотиками восстановлению дыхания способствует антагонист налоксон. Лечение пневмонии помимо антибактериальной терапии включает антикоагулянты, цитофлавин, иммуностимулирующие препараты, а также УФО и лазерную обработку крови.

Лечение миоренального синдрома

На ранних этапах заболевания (до 8-10-х суток), когда в крови определяется высокая концентрация миоглобина и СМ, обязательно проведение эфферентных и сорбционных методов: плазмафереза, плаз-мосорбции, гемосорбции и лимфосорбции. Для снижения азотемии, коррекции водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния показаны гемодиализ и гемодиафильтрация. Для восстановления диуреза ежедневно следует проводить одну или несколько (по показаниям) процедур экстракорпоральной детоксикации. Из диализно-фильтрационных методов наибольшее влияние на состояние водных секторов оказывает гемодиафильтрация.

Купирование интоксикационных психозов

Для лечения первичных интоксикационных психозов целесообразно вводить соответствующие антидоты, а также применять ускоренную детоксикацию, учитывая, что они могут быть вызваны непосредственно токсичным веществом. Помимо этого, для ликвидации продуктивной психотической симптоматики используют транквилизирующие средства: диазепам, галоперидол и пр. Эти препараты применяются также для лечения вторичных интоксикационных психозов, часто в комбинации с ноотропными препаратами (гамма-аминомасляная кислота, пирроксан и пр.).

Вторичные алкогольные психозы купируются проведением химиогемотерапии 0,06% раствором

натрия гипохлорита*[9] внутривенно, кишечный лаваж, гемосорбция, лечебное действие которых, вероятно, связано с возможностью быстрого удаления из организма дофамина и нормализации уровня биогенных аминов.

Лечение токсического отека мозга

Лечение токсического отека мозга в первую очередь направлено на снижение ВЧД и уменьшение гидрофильности мозговой ткани. Лучшие мероприятия при этом - повторные люмбальные пункции с удалением в зависимости от величины ликворного давления 10-15 мл цереброспинальной жидкости. С этой целью используются осмотические диуретики (мочевина, маннитол), вводимые внутривенно в обычной дозировке, но без предварительного периода водной нагрузки, характерного для метода форсированного диуреза. Лечебное действие мочевины связано не только с осмотическим фактором, но и с полезной в этой ситуации денатурацией и снижением гидрофильности белков мозга.

Следует учесть, что через 6-8 ч лечебное действие мочевины прекращается и возможно вторичное повышение ВЧД (феномен «отдачи»). Это объясняется возможностью преимущественного накопления мочевины в ткани мозга с соответствующим изменением направления осмотического градиента.
Применение маннитола обычно не приводит к столь выраженной «отдаче» ВЧД, но непосредственно дегидратационный эффект этого препарата выражен слабее.

С целью ускоренной дегидратации в комбинации с указанными препаратами могут быть использованы салуретики, а также концентрированные белковые препараты (альбумин человека или плазма крови).

При токсическом отеке мозга большое значение имеют также мероприятия, направленные на нормализацию метаболизма мозговой ткани, в первую очередь нарушенного окислительного гликолиза, для чего необходимо внутривенное введение гипертонического (10-20%) раствора декстрозы с инсулином, калием, кокарбоксилазой, тиамином (витамином B_1), пангамовой кислотой*[9] (витамином B_{15}) и аскорбиновой кислотой, а также этилметилгидроксипиридина сукцината, цитофлавина, ГБО. При развитии гипертермии показано применение краниоцеребральной гипотермии, которая позволяет существенно снизить внутричерепную гипертензию вследствие сужения сосудов, сокращения размеров клеток и понижения их метаболической активности.

Глава 28. Основные принципы немедикаментозного лечения и реабилитации

28.1. МОДИФИКАЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ

В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, К.С. Мешкова

В докладе ВОЗ о состоянии здравоохранения в мире (2002) показано, что на долю нескольких основных факторов риска приходится значительный процент всех смертей и заболеваний в большинстве стран мира. Если в этих факторах не произойдет никаких изменений, они станут показателями, прогнозирующими тенденцию к повышению распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие годы, устранение же факторов риска может быть эффективным средством их предупреждения.

Снижение смертности от ЦВЗ в большинстве экономически развитых стран Запада связано главным образом с переходом к активной государственной политике в отношении охраны здоровья населения этих стран, прежде всего с коррекцией факторов риска их развития, изменением образа жизни. Подсчитано, что здоровье людей на 12% зависит от уровня здравоохранения, на 18% - от генетической предрасположенности, а на 70% - от образа жизни.

Есть факторы, на которые в принципе невозможно воздействовать (немодифицированные факторы риска). Так, **возраст и пол** - важные факторы риска развития нарушений мозгового кровообращения, но устранить их невозможно. У лиц старше 60 лет инсульты встречают в 17 раз чаще, чем в молодом возрасте. В каждом последующем десятилетии после 55 лет частота развития острых нарушений мозгового кровообращения почти удваивается. И несмотря на то что инсульт «молодеет», в целом он остается печальной прерогативой людей старших возрастных групп. У мужчин инсульт развивается в 1,25 раза чаще, чем у женщин, которые заболевают в более старшем возрасте - на 10-20 лет позднее. Однако в связи с большей продолжительностью жизни суммарное количество женщин, умерших от инсульта, оказывается большим. Еще один нерегулируемый фактор риска - **наследственность.** Предрасположенность к инсульту может носить наследственный (генетический) характер, хотя эта зависимость не прямая. Это может быть обусловлено предрасположенностью родственников разных поколений к состояниям, повышающим риск инсульта (например, к семейной гиперхолестеринемии, тяжелой АГ, СД). Высокий риск развития инсульта может быть также связан с развитием наследственных заболеваний (болезнь Фабри, гомоцистинурия и др.).

В то же время существуют убедительные доказательства того, что развитие ЦВЗ связано с факторами риска, имеющими отношение к особенностям образа жизни

(модифицируемые факторы риска), такими как курение, неправильное (нерациональное) питание, недостаточная физическая активность, злоупотребление алкоголем и психосоциальный стресс, действующий в неблагоприятной социально-экономической среде.

В настоящее время опубликованы результаты второго этапа исследования крупного исследование инсульта с дизайном «случай-контроль» INTERSTROKE, включившего более 27 011 человек, в том числе 13 604 больных с инсультом и 13 407 соответствующих по возрасту и полу контрольных пациентов. Набор пациентов производился в исследовательских центрах Северной Америки, Западной, Центральной и Северной Европы, Ближнего Востока, Южной Америки, Китая, Южной и Юго-Восточной Азии и Африки. Средний возраст пациентов в INTERSTROKE составил 62 года, в том числе 1559 пациентов в возрасте до 45 лет. С точки зрения типа инсульта в исследование вошли 10 349 пациентов с ишемическим инсультом и 3039 пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями. Исследование выявило ряд модифицируемых факторов риска, которые объясняют развитие примерно 90% случаев инсульта. Важнейшим фактором риска инсульта оказалась АГ, также большой вклад в развитие мозговой катастрофы вносят уровни липидов, отсутствие физической активности, курение и нерациональное питание. Дополнительными факторами риска инсульта стали высокий показатель соотношения окружности талии и бедер, наличие СД, злоупотребление алкоголем, психологический стресс и/или депрессия и заболевания сердца.

Результаты этого и многих других исследований убедительно доказывают, что одним из самых простых, важнейших и эффективных методов их профилактики становится воздействие на факторы риска - формирование здорового образа жизни.

28.1.1. Курение

В настоящее время существуют четкие доказательства того, что табакокурение - важный фактор риска развития ЦВЗ независимо от возраста, пола, этнической принадлежности, причем установлен вред не только активного, но и пассивного курения.

Табакокурение представляет серьезную угрозу здоровью населения, так как распространенность этой вредной привычки весьма высока. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире от заболеваний, связанных с курением табака, каждые 6 с умирает один человек, а ежегодно по этой причине умирают пять миллионов человек. Начиная с 2009 г., Россия занимает первое место в мире по распространенности и темпам развития курения табака среди населения [Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS), Российская Федерация, 2009], наша страна - самая «курящая» в мире: в ней курят не менее 62% мужчин и не менее 15% женщин, при этом только у 10% курящих лиц употребление табачных изделий следует

рассматривать как «привычное курение». В 90% случаев курение табака бывает обусловлено уже сформировавшейся табачной зависимостью. По данным Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН (2006), среди мужского населения курящих более 65%, среди женщин - более 25%. По данным Национального регистра инсульта (2005), среди лиц с острым нарушением мозгового кровообращения курят 37%.
Курение ускоряет развитие и прогрессирование атеросклероза, вызывает атерогенный сдвиг липидно-го состава крови, способствует повышению АД, развитию тромбоза сосудов, их спазму, вызывает нарушения в системе гемостаза - повышает содержание фибриногена крови и увеличивает функциональную активность тромбоцитов. Как следствие, возникают недостаточность кровообращения (ишемия) и гипоксия ткани мозга. Все сказанное в полной мере относится и к так называемому пассивному курению, поэтому курящий человек подвергает риску инсульта не только себя, но и своих близких.

Многочисленные исследования показали, что табакокурение - независимый фактор риска развития ишемического инсульта, при этом относительный риск его возникновения составляет 1,5 (95% ДИ, 1,4-1,6), возрастая в 2 раза среди многокурящих по отношению к тем, кто курит мало.

Для оценки курения как фактора риска развития заболеваний используют индекс курения. Его рассчитывают по следующей формуле:

Индекс курения = количество сигарет, выкуриваемых за день, ×12.

Индекс курения более 140 указывает на высокий риск развития заболевания.

Зависимость от никотина у регулярных курильщиков выявляют с помощью **теста Фагерстрема:**

Вопрос	Ответ	Баллы
Как скоро Вы закуриваете после того, как проснулись?	В течение 5 мин	3
	В течение 6-30 мин	2
	Утром не курю	0
Сложно ли Вам удержаться от курения в местах, где оно запрещено?	Да	1
	Нет	0
От какой сигареты Вы не можете легко отказаться?	От первой утром	1
	От всех остальных	0
Когда Вы курите чаще: после пробуждения утром или в остальное время дня?	Утром	1
	В остальное время	0
Сколько сигарет Вы выкуриваете за день?	Менее 10	0
	10-20	1
	21-30	2
	Более 30	3
Курите ли Вы, если сильно больны и вынуждены находиться в кровати целый день?	Да	1
	Нет	0

Примечание. Оценка результатов: 0 баллов - отсутствие зависимости; 0-4 балла - слабая зависимость; 5 - средняя зависимость; 6 и более - высокая зависимость.

Отказ от табакокурения - единственная наиболее эффективная мера изменения образа жизни, предохраняющая как от цереброваскулярных, так и от других заболеваний. Риск ишемического инсульта у лиц, бросивших курить, снижается на 50% в течение первого года и возвращается к уровню некурящих через 5 лет (уровень доказательности I).

Таким образом, всем курильщикам необходимо отказаться от этой зависимости. Всем курильщикам необходимо рекомендовать отказаться от курения всех форм табака. Борьба с курением должна включать в себя 5 компонентов:

• при каждой возможности выясняйте, курит ли пациент;

• оцените степень зависимости и желание пациента бросить курить;

• настоятельно рекомендуйте всем курильщикам бросить курить;

• рекомендуйте пациенту методы борьбы с курением, включая поведенческую терапию, средства, содержащие никотин, и/или другие лекарственные препараты;

• согласуйте с пациентом схему следующих визитов.

Никотиновая зависимость - хроническое состояние. При средней и высокой зависимости пациента, если он изъявляет готовность и активное желание, направляют к специалисту для лечения. В настоящее время существуют эффективные методы терапии, наиболее действенна из них комбинация нико-тиновозмещающей терапии и программ социальной адаптации. Отказ от курения должен стать нормой в здоровом обществе.

28.1.2. Питание

Нездоровое питание (неприемлемый пищевой рацион, вредные привычки, нерациональное питание) оказывает большое воздействие на здоровье населения, вызывая развитие ожирения и другие факторы риска цереброваскулярной патологии, такие как аГ и гиперхолестеринемия.

Избыточная масса тела - важная социальная проблема. Изменения в структуре питания и характере условий жизни привели к распространению ожирения во всех регионах Европы. В 1980-1990-е гг. распространенность ожирения в некоторых странах Европы удвоилась. Согласно профилю нашей страны на сайте Европейского бюро ВОЗ, избыточный вес отмечен у 59% россиян в возрасте старше 20 лет, ожирение - у 26,5% этой возрастной группы. Распространенность избыточного веса и ожирения была ниже среди мужчин (56,2 и 18,6% соответственно), чем среди женщин (62,8 и 32,9% соответственно). Избыточный вес отмечен у 32% мальчиков и 18% девочек среди 11-летних детей, у 22% мальчиков и 9% девочек среди 13-летних и у 17% мальчиков и 7% девочек среди 15-летних.
Существуют специальные формулы расчета, позволяющие проверить соответствие массы тела условной норме. Чаще всего пользуются определением индекса массы тела:

массу тела (в килограммах) делят на рост (в метрах), возведенный в квадрат. Значения индекса массы тела:

• 18,5-25 кг/м^2 - норма;

• 25-29,9 кг/м^2 - избыточная масса тела;

• 0-34,9 кг/м^2 - I степень ожирения;

• 35-39,9 кг/м^2 - II степень ожирения;

• 40 кг/м^2 и выше - III степень ожирения. Абдоминальный тип ожирения диагностируют, если окружность талии превышает 102 см у мужчин и 88 см у женщин (при измерении сантиметровую ленту располагают горизонтально посредине расстояния между нижним ребром и гребнем подвздошной кости по среднеаксиллярной линии).

Ожирение - доказанный фактор риска развития АГ, СД, дислипидемии и, как следствие, церебро-васкулярной патологии и инсульта, более высокий риск которого ассоциируется с абдоминальным типом ожирения.

Связь между ожирением и развитием АГ подтверждена в ряде международных исследований. Вероятность АГ у лиц в возрасте 40-64 лет с избыточной массой тела на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела, и вдвое выше, чем у лиц того же возраста, но с дефицитом массы тела. В Фремингемском исследовании показано, что увеличение массы тела на каждые «лишние» 4,5 кг приводит к повышению систолического АД на 4,4 мм рт.ст. у мужчин и на 4,2 мм рт.ст. - у женщин.

Пациентам с ожирением (индекс массы тела >30 кг/м^2), лицам с небольшим избытком массы тела (индекс массы тела >25 кг/м^2, но меньше 30 кг/м^2), а также страдающим абдоминальным ожирением следует настоятельно рекомендовать похудеть и поддерживать индекс массы тела ниже 25 кг/ м^2. Для улучшения клинического статуса пациентов не обязательно снижать массу тела до «идеальной», достаточно уменьшить ее на 5-10% исходной, так как быстрое уменьшение массы тела становится значительным стрессом для организма (уровень доказательности I).
Таким образом, необходимость нормализации массы тела очевидна. Целевой уровень индекса массы тела составляет от 18,5 до 24,9 кг/м^2. Необходимо поощрять контроль массы тела путем сбалансированного питания и увеличения физической активности.

Важным фактором контроля массы тела служит соответствие калорийности рациона энергетическим затратам организма. Энергетическая суточная потребность человека зависит от возраста (с каждым десятилетием после 30 лет уменьшается на 7-10%), пола (у женщин меньше на 7-10%) и профессии, то есть интенсивности труда. Для мужчин от 40 до 60 лет, работа которых не связана с затратой физического труда, жителей города, она составляет в среднем 2000-2400 ккал, для женщин - 1600-2000 ккал. Если калорийность дневного рациона превышает энергетические затраты организма, это

способствует образованию избыточного количества промежуточных продуктов обмена, которые под влиянием ферментов легко превращаются в жиры и откладываются в виде энергетического резерва в местах расположения жировой клетчатки.

Энергетические затраты можно рассчитать на основании таблицы энергетических затрат (табл. 28.1). Необходимо расписать энергетические затраты на все 24 ч суток и умножить показатель по каждому виду деятельности на соответствующий показатель энергетических затрат, далее суммировать полученные цифры, затем женщинам отнять 10%, лицам после 30 лет - также по 10% с каждым десятилетием.

Энергетическую ценность рациона съеденной накануне пищи следует записать и рассчитать, используя таблицу калорийности основных продуктов питания (табл. 28.2).

Таблица 28.1. Энергетические затраты при различных типах деятельности для человека среднего возраста с массой тела около 60 кг

Тип деятельности	Расход энергии, ккал/ч
Сон	50
Отдых лежа без сна	65
Чтение вслух	90
Делопроизводство	100
Работа в лаборатории сидя	110
Домашняя работа (мытье посуды, глажение белья, уборка)	120-240
Работа в лаборатории стоя	160-170
Спокойная ходьба	190
Быстрая ходьба	300
Бег трусцой	360
Ходьба на лыжах	420
Гребля	150-360
Плавание	180-400
Езда на велосипеде	210-540
Катание на коньках	180-600

Таблица 28.2. Калорийность основных продуктов питания

Продукт	Калорийность, ккал на 100 г
Молоко 3%, кефир	59
Сметана 30%	294
Сливки 20%	206
Творог жирный	226
Творог 9%	156
Сырки творожные	315-340
Творог нежирный	86
Брынза	260
Плавленые сыры	270-340
Сыр твердый	350-400
Мороженое	226
Масло сливочное	748
Маргарины	744
Масло растительное	898
Майонез	627
Овощи	10-40
Картофель	83
Фрукты	40-50
Компоты, фруктовые соки	50-100

Готовая рыба (сиг, треска, щука)	70-106
Говядина готовая	267
Свинина готовая	560

Окончание табл. 28.2

Продукт	**Калорийность, ккал на 100 г**
Куры готовые	160
Хлеб ржаной	190
Хлеб пшеничный	203
Булки, сдоба	250-300
Сахар	374
Карамель	350-400
Шоколад	540
Мармелад, пастила, зефир	290-310
Халва	510
Пирожное	350-750
Варенье, джемы	240-280
Колбаса вареная, сосиски	260
Колбаса полукопченая	370-450
Колбаса сырокопченая	500
Яйца куриные (2 шт.)	157
Сельдь	234
Консервы рыбные в масле	220-280
Консервы рыбные в томате	130-180

Второй значимый фактор питания - его полноценность по содержанию пищевых веществ. Питание должно отвечать следующим требованиям.

• Быть разнообразным. Большинство необходимых организму пищевых веществ содержится в достаточных количествах в продуктах как растительного, так и животного происхождения, в то же время в разных продуктах есть одни вещества и нет других, поэтому питание желательно сделать максимально разнообразным по содержанию компонентов.

• Содержать достаточное количество белка. Оптимальное количество белка должно составлять 1 г на 1 кг нормальной массы тела, половина белка (30-40 г) должна быть растительного, половина (30-40 г) - животного происхождения. Источники растительного белка - крупяные, макаронные изделия, рис, картофель. Источники животного белка - мясо, рыба, творог, яйца, сыр.

• Содержать мало жира при оптимальном соотношении растительных и животных жиров. Они нужны для здорового человека в таком же количестве, как белки (1 г на 1 кг нормальной массы тела, пополам животные и растительные). Источники жиров - растительное масло, молоко и молочные продукты, мясо, рыба (предпочтение следует отдавать постным сортам). Избыточное и несбалансированное потребление жиров становится причиной повышенного содержания холестерина, который, накапливаясь в организме, еще больше нарушает обменные процессы в сосудистой стенке, способствует появлению и увеличению атеросклеротических бляшек на внутренних стенках сосудов крупного и среднего калибра. Преобладание в крови липопротеи-дов низкой плотности опасно в плане развития инсульта, наличие же липопротеидов высокой плотности уменьшает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

Основные источники пищевого жира и холестерина - мясо, яйца и молочные продукты, однако не следует полностью исключать эти продукты из рациона, так как они содержат большое количество полезных, а порой и жизненно необходимых веществ (белки, аминокислоты, витамины, калий, кальций, другие микроэлементы). Вегетарианская диета содержит большое количество кальция, магния, клетчатки и меньшее количество насыщенных жирных кислот, чем обычный режим питания, которого придерживается большая часть населения. Однако полиненасыщенные жирные кислоты, содержащиеся в жирной морской рыбе и лососевых, препятствуют развитию атеросклероза. Раньше считали, что для укрепления сердечно-сосудистой системы мужчинам необходимо есть рыбу несколько раз в неделю. Однако последние исследования показали, что для профилактики инсульта представителям сильного пола следует включать в свой рацион рыбу хотя бы 1 раз в мес. Чтобы уменьшить риск развития инсульта, женщинам необходимо есть рыбу чаще, чем мужчинам. Как показали исследования, у женщин, употреблявших по 115 г рыбы 2-4 раза в нед, риск инсульта был на 48% ниже, чем у включавших рыбу в свой рацион лишь 1 раз в нед и реже (уровень доказательности II).

• Содержать мало простых и довольно много сложных углеводов: хлеб (предпочтительно грубого помола), крупы, картофель, сахар.

• Содержать достаточное количество овощей и фруктов - более 500 г в день дополнительно к картофелю. Известно, что употребление овощей и фруктов может способствовать предупреждению инсульта вследствие антиоксидант-ных механизмов и/или в результате повышения содержания калия (уровень доказательности II).

• Содержать мало поваренной соли. Повышенное поступление натрия приводит к развитию АГ, а уменьшение количества соли в рационе может значительно снизить АД и уменьшить риск смерти от инсульта.

В международном исследовании INTERSALT показано, что снижение потребления соли на 100 ммоль/сут в течение всей жизни привело бы к уменьшению смертности от ишемической болезни сердца на 16%, от инсультов - на 23%, к снижению общей смертности - на 13%. Таким образом, желательно уменьшить потребление натрия с пищей до 5,8 г поваренной соли (не более одной чайной ложки, включая соль, содержащуюся в хлебе и других пищевых продуктах) в день, а также систематически мониторировать экскрецию натрия с мочой (уровень доказательности I).

Кулинарная обработка пищи должна быть оптимальной. Предпочтение следует отдавать приготовлению продуктов на пару, отвариванию, запеканию в духовке или в микроволновой печи. Необходимо уменьшить добавление жиров, масел, соли, сахара в процессе приготовления пищи. Разнообразная свежая и правильно приготовленная пища без излишних добавок позволяет достичь требуемой полноценности и сбалансированности здорового питания.

Таким образом, диетические рекомендации должны стать составной частью общей программы по уменьшению риска сердечно-сосудистых заболеваний. Самый приемлемый и разумный способ первичной профилактики расстройств, связанных с питанием, - программы, предусматривающие сочетание физической нагрузки и рационального питания. Всем пациентам необходимо давать профессиональные советы по здоровому питанию, которое обеспечивает минимальный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.
Общие рекомендации (их необходимо адаптировать к местным условиям):

• пища должна быть разнообразной, а потребление энергии необходимо скорректировать таким образом, чтобы оно поддерживало идеальную массу тела;

• следует рекомендовать увеличение потребления следующих продуктов: овощи и фрукты, хлеб грубого помола, обезжиренные молочные продукты, рыба и постное мясо;

• наиболее выраженными защитными свойствами обладают жирная рыба и омега-3 жирные кислоты;

• общее потребление жиров должно составлять не более 30% калорийности пищи, а потребление насыщенных жиров не должно превышать $^{1}/_{3}$ от общего количества жиров;

• потребление холестерина должно быть менее 300 мг/сут;

• при соблюдении низкокалорийной диеты насыщенные жиры могут быть частично заменены сложными углеводами, мононенасыщенными и полиненасыщенными жирами растительного и животного (рыба) происхождения.

Больные артериальной гипертонией, СД и гиперхо-лестеринемией или другими дислипидемиями должны получать специальные рекомендации по диетотерапии.

28.1.3. Физическая активность

Недостаток физической активности (гиподинамия) - работа в положении сидя более 5 ч в день, 5 дней в неделю, не компенсированная 10 ч активного движения в неделю, включая ходьбу на работу.

Многочисленные исследования показали отрицательное влияние гиподинамии на распространенность, течение и прогноз сосудистых заболеваний. В то же время низкая физическая активность весьма характерна для большинства населения нашей страны, причем это касается не только взрослых, но и детей. По данным ВОЗ, не занимаются спортом 38% мальчиков и 59% девочек.

Эпидемиологическими исследованиями подтверждена связь между уровнем физической активности и АД. У лиц, ведущих сидячий образ жизни, вероятность

развития АГ на 20-50% выше, чем у лиц, имеющих высокую физическую активность или регулярные тренировки. Под влиянием гиподинамии резко изменяется реактивность ЦНС, повышаются эмоциональная ранимость человека и предрасположенность к стрессам.
Физическая активность и личная физическая подготовленность способствуют поддержанию правильного энергетического баланса и в целом - сохранению здоровья и благополучия. Защитный эффект физической нагрузки может быть связан частично с ее ролью в контроле факторов риска развития инсульта (АГ, СД, ожирения), снижении содержания фибриногена и повышении фибринолитической активности тканевого активатора плазминогена в плазме крови, концентрации липопротеинов высокой плотности и толерантности к глюкозе.

Доказано, что регулярные физические упражнения благоприятно влияют на уменьшение риска преждевременной смерти и развития сердечно-сосудистых заболеваний. По данным Всероссийского научного общества кардиологов (2004), регулярные аэробные упражнения снижают АД на 6-7 мм рт.ст. у больных с «пограничной» АГ и на 8-10 мм рт.ст. - у пациентов с «мягкой» и «умеренной» степенью болезни. Поэтому всем пациентам с факторами риска рекомендуют выполнять аэробные физические упражнения (например, энергичная ходьба, плавание и т.д.) как минимум 30-45 мин не менее 4-5 раз в нед. «Мягкая» физическая нагрузка может более эффективно снизить АД, чем напряженные занятия (например, бег трусцой). Изометрические нагрузки (поднятие тяжестей) обладают прессорным эффектом, их следует исключить (уровень доказательности II).

Сосудистые заболевания мозга у физически активных лиц выявляют значительно реже, чем у малоактивных. Показано, что риск развития инсульта снижается в среднем на 20% при физической активности средней интенсивности и на 27% - при высокой. Риск инсульта в результате возросшей физической активности более заметно уменьшается у мужчин, чем у женщин, и у более молодых, чем у лиц пожилого возраста.

Рекомендации в отношении физической активности

1. Здоровые взрослые всех возрастов должны тратить 2-2,5 ч в неделю на обычную физическую активность или аэробную тренировку умеренной интенсивности или 1,5-2 ч на более интенсивные физические упражнения. Настоятельно рекомендовать лицам с сидячим образом жизни начать выполнение программ физических упражнений легкой интенсивности.

2. Физическая активность/аэробные нагрузки должны выполняться в несколько подходов каждый продолжительностью не менее 10 мин и равномерно распределяться на всю неделю, то есть на 4-5 дней в неделю.

3. К полезным физическим нагрузкам для взрослых можно отнести энергичные аэробные упражнения (около 75 мин в неделю), умеренную физическую нагрузку (ходьба в умеренном темпе в сумме около 150 мин в неделю), плавание.

Физическая нагрузка здорового человека должна приносить ему приятные ощущения, органично вписываться в привычный стиль жизни.

28.1.4. Злоупотребление алкоголем

По данным Всемирной организации здравоохранения и Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН (2006), в нашей стране злоупотребляют алкоголем около 70% мужчин и 47% женщин. Пьющих больше среди населения с низким уровнем образования, жителей сельской местности и лиц с низким уровнем дохода. Показатель потребления алкоголя в пересчете на этиловый спирт в Российской Федерации признан одним из самых высоких в Европе - 13,5 л на душу населения в год.

В международной практике выделяют следующие категории употребления алкоголя: 0, менее 1, 1-2, 2-5 и более 5 условных порций в день (одна условная порция составляет 12 г, или 15 мл этилового спирта, что соответствует одной бутылке пива или одному стакану вина).

Неблагоприятное воздействие алкоголя связывают с тем, что избыточное его потребление ведет к развитию и утяжелению течения АГ, кардиомиопати-ям, возникает склонность к тромбозам в результате гиперкоагуляции, нарушается сердечный ритм (чаще всего - фибрилляция предсердий).
У мужчин, употребляющих алкоголь в дозе 168 г этанола (14 порций) и более в нед, продолжительность жизни на 5,6 года меньше, чем у пьющих мало и умеренно. Многочисленными эпидемиологическими исследованиями установлено, что употребление более 2 порций спиртного в день (28 г этанола) вызывает повышение АД пропорционально количеству принятого алкоголя. Употребление 3 и более порций спиртного в день ассоциируется с удвоением частоты АГ. Следует иметь в виду, что алкоголь ослабляет терапевтическое действие антигипертензивных препаратов, но его гипертензивный эффект отчасти обратим, если уменьшить потребление алкоголя на 80% в течение 1-2 нед. У лиц, выпивающих 5 и более порций спиртного в день, возможен подъем АД после воздержания от приема алкоголя, поэтому выпивающим мужчинам следует ограничивать ежедневное употребление спиртного до 20-30 г, а женщинам - до 10-20 г в пересчете на этанол.

Существуют доказательства того, что злоупотребление алкоголем (систематическое пьянство или запои) существенно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, имеет прямой, зависящий от дозы риск возникновения геморрагического инсульта. В отношении инфаркта мозга данные противоречивы - от абсолютно независимого и значимого эффекта до полного его отсутствия.

В отдельных исследованиях показано, что по сравнению с непьющими лицами у людей, употребляющих более 5 условных порций алкоголя в день, риск инсульта повышается на 69%. Употребление 1 или 1-2 порций в день не увеличивает риск развития острых нарушений мозгового кровообращения.

Одна из задач всех профилактических программ - пропаганда социальных норм, поощряющих умеренность в употреблении алкоголя.

Показано, что легкое и умеренное употребление алкоголя может оказывать благоприятные эффекты, связанные с повышением содержания липопротеи-нов высокой плотности, снижением агрегации тромбоцитов и плазменной концентрации фибриногена, антиоксидантным действием. Употребление алкоголя в дозе до 12 г этанола в день приводит к снижению относительного риска развития всех видов инсульта до 0,83 и ишемического инсульта - до 0,80 (уровень доказательности II).
Американский институт алкоголизма и сосудистых нарушений определил, что профилактическая доза алкоголя эквивалентна 200 г крепких напитков (водка, коньяк, виски) в неделю. Лучше эти 200 г употреблять в виде красного сухого вина, причем равномерно в течение 7 дней.

Поскольку несколько глотков алкоголя не более 2 раз в день могут достоверно помочь в снижении риска развития ишемического инсульта, умеренное употребление спиртных напитков может быть рекомендовано людям, привычно употребляющим алкоголь и не имеющим противопоказаний к его приему. В то же время тем, кто обычно не употребляет алкоголь, не следует давать таких рекомендаций. По мнению экспертов ВОЗ, врачам не нужно подчеркивать протективное действие алкоголя. Можно информировать здоровых лиц о том, что умеренное его употребление не наносит вреда сердечно-сосудистой системе.

28.1.5. Психосоциальный стресс

В настоящее время общепризнано, что определенную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний играют психосоциальные факторы (такие как переутомление на работе, чувства гнева и враждебности). Психосоциальный стресс в целом считают фактором, способствующим развитию ряда состояний, включая АГ, ишемическую болезнь сердца и ЦВЗ. Отмечена тенденция к возрастанию значимости этих состояний в странах, осуществляющих экономические и социальные преобразования и не имеющих адекватной социальной политики. Поэтому помочь пациенту преодолеть психологические факторы и острый стресс - значит повысить эффективность мероприятий по первичной профилактике.

Борьба с психосоциальными факторами может осуществляться в контексте программ по гигиене труда или посредством мер, направленных на устранение стресса, который связан с работой или безработицей, и на улучшение нездоровых условий окружающей среды.

28.1.6. Пероральные контрацептивы

В последние десятилетия отмечена тенденция к «омоложению» инсульта. Не последнюю роль в этом играет применение женщинами пероральных контрацептивов с высоким содержанием женских гормонов - эстрогенов. При использовании препаратов с содержанием эстрогена более 50 мг достоверно возрастает риск развития тромбозов и, как следствие, ишемического инсульта. Если женщина подвержена и другим факторам риска (курение, повышение АД, избыточная масса тела), следует подумать о переходе на препараты с более низким содержанием эстрогенов (только после консультации с гинекологом) или вообще использовать другой метод контрацепции.

Многие люди в популяции имеют одновременно несколько факторов риска, каждый из которых может быть выражен умеренно. Однако индивидуальный риск развития инсульта может оказаться существенным. В таких случаях его определяют по специальным шкалам, разработанным на основании результатов многолетнего наблюдения за большим контингентом людей. Одна из наиболее известных - фремингем-ская шкала. Она позволяет оценить индивидуальный риск развития инсульта (в процентах) на ближайшие 10 лет и сравнить его со среднепопуляционным риском на тот же период.

Таким образом, мероприятия по изменению образа жизни одинаково необходимы как лицам, входящим в группу высокого риска, но без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, так и больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Чтобы эти мероприятия были максимально эффективными, необходимы следующие действия:

• быть союзником пациенту в достижении поставленных целей;

• добиваться выполнения рекомендаций по изменению стиля жизни;

• добиваться, чтобы пациент осознал взаимосвязь между образом жизни и заболеванием;

• помогать пациенту преодолевать барьер, мешающий устранению факторов риска;

• разрабатывать для пациента индивидуальный план по изменению образа жизни;

• использовать различные подходы, чтобы побудить пациента к изменению образа жизни;

• контролировать процесс устранения факторов риска, регулярно контактируя с пациентом;

• при необходимости привлекать других специалистов.

Пациентам часто не удается улучшить свой образ жизни, однако им не следует отказываться от новых попыток. Известны обстоятельства, которые еще в большей степени затрудняют борьбу с факторами риска. Некоторые из них касаются самого пациента, другие - врача, третьи - системы здравоохранения. К этим факторам относят следующие:

• низкое социально-экономическое положение: программы борьбы с факторами риска часто менее эффективны у пациентов, занимающих низкое социальное положение;

• социальная изоляция: одинокие люди чаще ведут нездоровый образ жизни;

• стресс: проблемы, возникающие на работе и в быту, мешают людям заниматься своим здоровьем;

• негативные эмоции: депрессия, тревога и враждебность имеют отрицательное значение, хотя соответствующее лечение облегчает модификацию образа жизни.

Пациентам, занимающим низкое социальное положение, одиноким людям и больным, подвергающимся воздействию стресса, необходимо уделять максимальное внимание. Если пациент будет чувствовать понимание и симпатию со стороны врача, то это поможет преодолеть барьеры и добиться изменения образа жизни.

Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертонии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. 2010. Т. 3. С. 5-26.
2. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации / под ред. С.А. Бойцова, А.Г. Чучалина. М., 2014.

3. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Национальным научным обществом «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация» // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. № 6. Приложение 2.

4. Москвичева Ю. ГУРМАНичное питание: вкусно, модно, полезно! Качество жизни // Профилактика. 2004. № 1. С. 12-15.

5. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. М., 2013.

6. Руководство CINDI по питанию. Европейское региональное бюро ВОЗ, 2000.

7. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России (по результатам

обследования национальной представительной выборки): дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999.

8. Cushman W.C., Cutler J.A., Hanna E. et al. Prevention and treatment of hypertension study: effects of an alcohol treatment program on blood pressure // Arch. Intern. Med. 1998. Vol. 158. P. 1197-1207.

9. European Heart Network's Expert Group on Physical activity. Physical activity and cardiovascular disease prevention in the European Union? Brussel: New Millenium: European Heart Network, 1999.

10. Feigin V.L., Lawes C.M.M., Bennett D.A., Anderson C.S. Stroke epidemiology: a review o population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century // Lancet Neurol. 2003. Vol. 2. P. 43-53.

11. Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group // Arch. Intern. Med. 1997. Vol. 157. P. 657-667.

12. Truelsen T., Pedersen A., Schnohr P., Boysen G. The EXSTROKE trial. Physical activity before ischaemic stroke // European Journal of Neurology. Abstracts of the 8th Congress of the European Federation of Neurological Societies. 2004. September 4-7. Vol. 16.

13. American College of Cardiology. New guideline for management of blood cholesterol: Focuses on lifestyle, statin therapy for patients who most benefit. ScienceDaily, November 13 (**www.sciencedaily.com/releas-**es/2013/11/131112163210.htm).

14. Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A.H. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 63.

15. World Congress of Cardiology (WCC) Scientific Sessions 2014.**http://www.medscape.com/viewcollec-**tion/33101.

28.2. ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА

Т.Е. Иванова, Б.А. Поляев

Основные задачи медицинской реабилитации - предупредить возникновение различных заболеваний и травм, ускорить восстановительные процессы и увеличить их эффективность, снизить инвалидизацию, повысить уровень адаптации инвалида к условиям жизни. Один из основных разделов медицинской реабилитации - ЛФК (кинезотерапия) - естественный биологический метод комплексной функциональной терапии. В его основе лежит использование главной функции организма - движения. Движение - основная форма существования организма человека: оно влияет на все проявления жизнедеятельности организма от рождения до смерти, на все функции организма и формирование адаптационно-приспособительных реакций на самые разнообразные раздражители. В связи с этим движение может выступать и специфическим, и неспецифическим раздражителем, вызывающим реакцию как всего организма, так и отдельных его органов или систем. Двигательная функция человека представляется чрезвычайно сложной. Движения обеспечиваются взаимосвязанными процессами, протекающими во внутренней среде организма на клеточном, органном и системном уровнях, с потреблением и образованием энергии и способствуют проявлению тонизирующего, трофического, компенсаторного, нормализующего или деструктивного эффектов.

28.2.1. Представление о двигательной функции человека

Регулярное, целенаправленное и строго дозированное использование разнообразных двигательных реакций способствует укреплению биологического механизма защитно-приспособительных реакций, специфической и неспецифической устойчивости организма к различным воздействиям.

Тело человека - сложная саморегулирующаяся кинематическая система, обладающая многими степенями свободы в суставах при выполнении линейных (поступательных) и угловых (вращательных) перемещений. При взаимодействии с постоянно изменяющейся окружающей средой поддержание стабильного положения или перемещение тела в пространстве - сложные процессы, при которых выбирается необходимое количество и сочетание определенных степеней свободы, осуществляемые с потреблением и выделением энергии при участии всех систем организма, особенно нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой и опорно-двигательного аппарата. Двигательная активность бывает эффективной только при условии, что человек в совершенстве владеет произвольными специализированными приемами и действиями, составляющими арсенал техники конкретного вида перемещения тела в пространстве при минимальных обратимых сдвигах гомеостаза. Каждый произвольный двигательный акт человека характеризуется тремя взаимосвязанными компонентами: физическим, когнитивным и аффективным.

Физический компонент, в свою очередь, можно разделить на биомеханический, биохимический и функциональный.

Биомеханический компонент включает информацию о многих факторах:

• морфологических параметрах тела человека;

• положении тела (положение центра тяжести);

• характеристике движения: направлении, скорости, ускорении, длительности (t), наличии сопротивления (масса тела, приложенная к телу сила, в том числе реакция опоры и сопротивление среды) или облегчения (снижение гравитации, дополнительная опора);
• механическом ограничении выполнения движения (в том числе сформировавшиеся контрактуры, неправильно сросшиеся переломы, ампутированные части тела и т.д.);

• мышечной силе, эластичности соединительной ткани (гибкость);

• сопротивлении внутрибрюшного давления;

• внешних факторах, участвующих в движении;

• необходимости повторении движения и т.д. Чтобы получить всеобъемлющую информацию и распределить задачи по отдельным регионам тела, были предложены модели тела человека на основании математического моделирования. Одна из них - модель Ханавана (1964, 1966), разделяющая тело человека на 15 простых геометрических фигур однородной плотности (рис. 28.1). Преимущество этой модели в том, что она требует лишь небольшого количества простых антропометрических измерений (например, длины и окружности сегментов), чтобы ее конкретизировать и предсказать положение центра тяжести, а также момента инерции для каждого сегмента тела, участвующего в движении. Основываясь на том же подходе, Hatze (1980) разработал более детальную модель тела человека (рис. 28.2). Гуманоид Hatze состоит из 17 сегментов тела, для индивидуализации необходимы 242 антропометрических измерения.

Неспецифический общий итог изучения физического компонента - выполненная человеческим организмом работа, скалярная величина, определяемая как произведение перемещения системы на проекцию силы, которая действует в направлении перемещения, и требующая затрат энергии.

Согласно подходу «работа-энергия», энергию можно представить не только как итог, но и как способность выполнять работу. При анализе движений человека особое значение имеют такие виды энергии, как потенциальная: обусловленная силой тяжести, обусловленная деформацией; кинетическая: поступательного движения вращения; энергия, высвобождаемая в результате обменных процессов. При изучении взаимосвязи между работой и энергией целесообразно в большинстве случаев

использовать первый закон термодинамики, характеризующий взаимосвязь выполненной работы и изменения количества энергии. В биологических системах обмен энергии при выполнении работы не является абсолютно эффективным процессом. Только 25% высвобождаемой в результате обменных процессов энергии используется для выполнения работы, остальные 75% преобразуются в тепло или используются во время восстановительных процессов. Отношение выполненной работы к изменению количества энергии характеризует эффективность (производительность) процесса. Работа, выполненная с минимальными затратами энергии, представляет собой наиболее экономное выполнение задания и характеризует оптимальное функционирование.

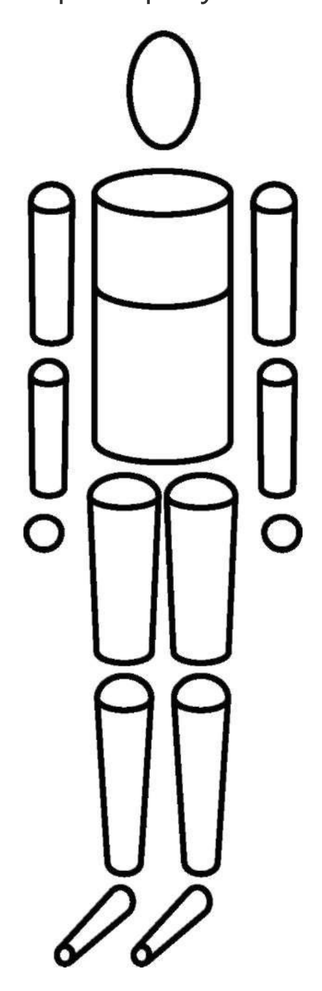


Рис. 28.1. Модель человеческого тела Ханавана (1964; 1966)

Энергетический обмен включает метаболические процессы, связанные с образованием АТФ, накоплением энергии при ее синтезе и с последующим преобразованием энергии при различных видах деятельности клеток. В зависимости от того, с помощью какого биохимического процесса поставляется энергия для образования молекул АТФ, выделяют 4 варианта ресинтеза АТФ в тканях (биохимический компонент). Каждый вариант имеет свои метаболические и биоэнергетические особенности. В энергообеспечении мышечной работы

используются разные варианты в зависимости от интенсивности и длительности выполняемого упражнения (движения).

Ресинтез АТФ может осуществляться в реакциях, протекающих без участия кислорода (анаэробные механизмы) или с участием вдыхаемого кислорода (аэробный механизм). В скелетных мышцах человека выявлено 3 вида анаэробных и 1 аэробный путь ресинтеза АТФ.

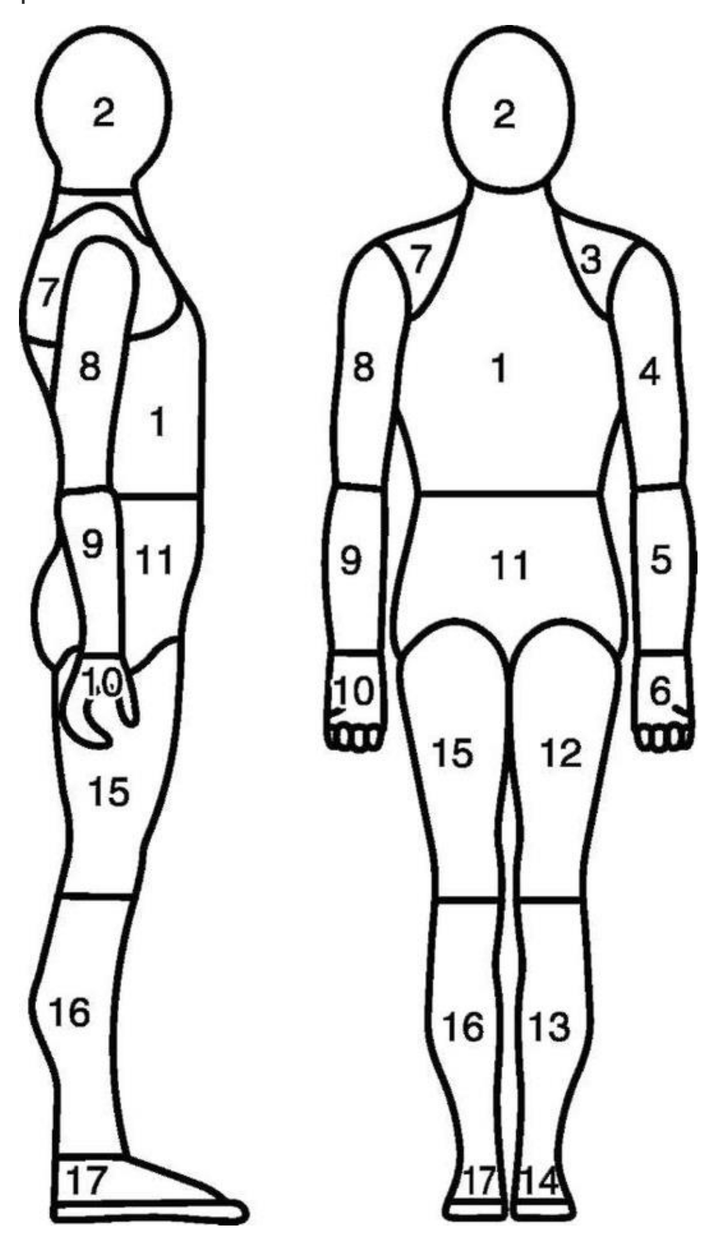


Рис. 28.2. Модель 17-сегментарного гуманоида (Hatze, 1980)

К анаэробным механизмам относят следующие.

• Креатинфосфокиназный (фосфогенный, или алактатный), обеспечивающий ресинтез АТФ за счет перефосфорилирования между креатинфос-фатом и АДФ.

• Гликолитический (лактатный), который обеспечивает ресинтез АТФ в процессе ферментативного анаэробного расщепления гликогена мышц или глюкозы крови, заканчивающегося образованием молочной кислоты.

• Миокиназный, осуществляющий ресинтез АТФ за счет реакции перефосфорилирования между двумя молекулами АДФ с участием фермента миокиназы (аденилаткиназы).

Аэробный механизм ресинтеза АТФ включает в основном реакции окислительного фосфорилирова-ния, протекающие в митохондриях. Энергетическими субстратами аэробного окисления служат глюкоза, жирные кислоты, частично аминокислоты, а также промежуточные метаболиты гликолиза (молочная кислота) и окисления жирных кислот (кетоновые тела).

Скорость доставки кислорода к тканям - один из важнейших факторов, влияющих на энергообеспечение мышц, так как скорость ресинтеза АТФ в митохондриях скелетных мышц, где образуется около 90% всей необходимой энергии, находится в определенной зависимости от концентрации или напряжения кислорода в клетке. При низком уровне метаболизма в клетке, что выявляют в покоящейся, нормально функционирующей мышце, изменения скорости доставки кислорода в ткани не влияют на скорость ресинтеза АТФ (зона насыщения). Однако, когда напряжение кислорода (pO_2) в клетке ниже некоторого критического уровня (утомление, патологический процесс), поддержание скорости ресинтеза АТФ возможно только за счет адаптивных сдвигов внутриклеточного метаболизма, что неизбежно требует увеличения скорости доставки O_2 к мышцам и его потребления митохондриями. Максимальная скорость потребления O_2 митохондриями скелетных мышц может поддерживаться только до определенного критического значения pO_2 в клетке, составляющего 0,5-3,5 мм рт.ст. Если уровень метаболической активности при мышечной работе превысит значение максимально возможного усиления аэробного ресинтеза АТФ, то возрастающая потребность в энергии может компенсироваться за счет анаэробного ресинтеза АТФ. Однако диапазон анаэробной метаболической компенсации весьма узок, и дальнейшее увеличение скорости ресинтеза АТФ в работающей мышце, как и функционирование мышц, становится невозможным. Диапазоны метаболической активности, в пределах которых доставка O_2 недостаточна для поддержания необходимого уровня ресинтеза АТФ, обычно обозначают как гипоксические состояния различной тяжести. Для поддержания напряжения O_2 в митохондриях на уровне выше критического значения, при котором еще сохраняются условия для адаптивной регуляции клеточного обмена, напряжение O_2 на наружной клеточной мембране должно составлять не менее 15-20 мм рт.ст. Для его поддержания и нормального функционирования мышц напряжение кислорода в артериолах, доставляющих кровь непосредственно к работающим мышцам, должно составлять около 40, а в магистральных артериях - 80-90 мм рт.ст. В легочных альвеолах, где осуществляется газообмен между кровью и атмосферным воздухом, напряжение O_2 должно составлять приблизительно 110, во вдыхаемом воздухе - 150 мм рт.ст.

Следующий компонент, определяющий эффективность доставки кислорода, - гемоглобин. На способность гемоглобина связывать кислород влияют температура крови и концентрация водородных ионов в ней: чем ниже температура и выше pH, тем больше кислорода может быть связано гемоглобином. Увеличение содержания CO_2 и кислых продуктов обмена, а также местное повышение температуры крови в капиллярах тканей усиливают распад оксигемоглобина и высвобождение кислорода. В клетках мышц кислородный обмен осуществляется при участии белка миоглоби-на, имеющего сходную с гемоглобином структуру. Миоглобин переносит кислород к митохондриям и частично депонирует его. Он обладает большим химическим сродством к кислороду, чем гемоглобин, что обеспечивает более полное использование мышцами кислорода, поставляемого кровью.

При переходе от состояния покоя к интенсивной мышечной деятельности потребность в кислороде возрастает во много раз, однако сразу она не может быть удовлетворена, поэтому формируется так называемый кислородный долг, возмещаемый во время восстановительного периода. Необходимо время, чтобы усилилась деятельность систем дыхания и кровообращения и чтобы кровь, обогащенная кислородом, могла дойти до работающих мышц. По мере усиления активности этих систем постепенно увеличивается потребление кислорода в работающих мышцах.

В зависимости от **количества мышц,** принимающих участие в процессах сокращения, физическую работу разделяют на локальную (участвует $<^1/_4$ всех мышц тела), региональную и глобальную (участвует $>^3/_4$ всех мышц тела).

• Локальная работа может вызывать изменения в работающей мышце, однако в целом в организме биохимические сдвиги незначительны.

• Региональная работа (элементы различных упражнений с привлечением средних и крупных мышечных групп) обусловливает гораздо большие биохимические сдвиги, чем локальная мышечная работа, что зависит от доли анаэробных реакций в ее энергетическом обеспечении.

• Вследствие глобальной работы (ходьба, бег, плавание) значительно усиливается деятельность дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

На метаболические сдвиги в организме влияет **режим** мышечной деятельности. Выделяют статический и динамический режимы работы.

• При статическом варианте мышечной работы увеличивается поперечное сечение мышцы при неизменной ее длине. При таком виде работы велика доля участия анаэробных реакций.

• Динамический (изотонический) режим работы, при котором изменяются и длина, и поперечное сечение мышцы, гораздо лучше обеспечивает ткани кислородом, поскольку прерывисто сокращающиеся мышцы действуют как своеобразный насос,

проталкивающий кровь через капилляры. Для отдыха после статической работы рекомендуют выполнять динамическую.

Изменения биохимических процессов в организме зависят от **мощности** («дозы») выполняемой мышечной работы и ее продолжительности. При этом чем выше мощность, а следовательно, больше скорость расщепления АТФ, тем меньше возможность удовлетворять энергетический запрос за счет дыхательных окислительных процессов и тем в большей степени подключаются процессы анаэробного ресинтеза АТФ. Мощность работы связана обратно пропорциональной зависимостью с ее продолжительностью, при этом чем больше мощность, тем быстрее происходят биохимические изменения, вызывающие утомление и побуждающие прекратить работу. Исходя из мощности работы и механизмов энергообеспечения все циклические упражнения можно разделить на несколько видов в зависимости от потребления O_2. Функциональным эквивалентом потребления O_2 при выполнении любой работы служит метаболическая единица, равная 3,7 мл потребленного кислорода на 1 кг массы тела (функциональный компонент). Экспресс-методом, позволяющим установить диапазон мощности работы, служит определение ЧСС.
Каждый диапазон работы отличается специфическим воздействием на организм человека. Убедительно доказано, что порог интенсивности тренировочных занятий повышается прямо пропорционально максимальному потреблению кислорода до начала занятий (Franklin B.A., Gordon S., Timmis G.C., 1992). Для большинства людей со значительными отклонениями в состоянии здоровья он составляет приблизительно 40-60% максимального потребления кислорода, что соответствует 60-70% максимальной ЧСС (American college of Sports Medicine, 1991).

Биохимические изменения в организме человека, возникающие в результате выполнения определенного движения (упражнения), наблюдаются не только во время выполнения работы, но и в течение значительного периода отдыха после ее завершения. Такое биохимическое последействие упражнения обозначают термином «восстановление». В этот период ката-болические процессы, происходящие в работающих мышцах во время упражнения, превращаются в анаболические, которые способствуют восстановлению разрушенных при работе клеточных структур, восполнению растраченных энергетических ресурсов и возобновлению нарушенного эндокринного и водно-электролитного равновесия организма. Выделяют 3 фазы восстановления - срочное, отставленное и замедленное.

• Фаза срочного восстановления охватывает первые 30 мин после окончания упражнения и связана с восполнением внутримышечных ресурсов АТФ и креатинфосфата, а также с «оплатой» алактатного компонента кислородного долга.

• В фазе отставленного восстановления, продолжающейся от 0,5 до 6-12 ч после окончания упражнения, восполняются растраченные углеводные и жировые резервы, водно-электролитное равновесие организма возвращается к исходному состоянию.
• В фазе замедленного восстановления, продолжающейся до 2-3 сут, усиливаются процессы синтеза белков, в организме формируются и закрепляются адаптационные сдвиги, вызванные выполнением упражнения.

Динамика происходящих метаболических процессов имеет свои особенности в каждой фазе восстановления, что позволяет правильно выбрать график проведения восстановительных мероприятий.

При выполнении любого упражнения можно выделить основные, наиболее нагружаемые звенья обмена веществ и функции систем организма, возможностями которых определяется способность выполнять движения (упражнения) на требующемся уровне интенсивности, продолжительности и сложности. Это могут быть регуляторные системы (ЦНС, вегетативная нервная система, нейрогуморальная регуляция), системы вегетативного обеспечения (дыхание, кровообращение, кровь) и исполнительная двигательная система.

Двигательная система как функциональная составляющая физического компонента движения включает 3 части.

• Двигательные единицы (ДЕ) (мышечное волокно и иннервирующий ее эфферентный нерв),

существующие в организме человека как медленно сокращающиеся, не восприимчивые к утомлению (ДЕ S), быстро сокращающиеся, не восприимчивые к утомлению (ДЕ FR) и быстро сокращающиеся, восприимчивые к утомлению

(ДЕ FF).

• Функциональные системы суставов (Энока Р.М., 1998), включающие жесткое звено (соединительная ткань - кость, сухожилие, связка, фасция), синовиальный сустав, мышечное волокно или мышцу, нейрон (чувствительный и двигательный) и чувствительное нервное окончание (проприорецепторы - мышечные веретена, сухожильные органы, суставные рецепторы; экс-терорецепторы - рецепторы глаза, уха, механо-, термо-, фото-, хемо- и болевые рецепторы кожи).
• Вертикально организованная иерархия конвергенции двигательных программ, включающая представление о механизмах управления двигательной функции в период ее формирования в норме и при различных патологических состояниях.

Когнитивный компонент движения представляет собой нейропсихологический компонент. Все движения можно разделить на активные и пассивные (целевая моторика, автоматизированные движения, рефлекторные движения). Неосознанное движение, выполняемое без непосредственного участия коры головного мозга,

представляет собой либо реализацию центральной, генетически запрограммированной реакции (безусловный рефлекс), либо процесс автоматизированный, но возникший изначально как сознательное целенаправленное действие - условный рефлекс - умение - двигательный навык. Все действия интегрированного двигательного акта подчинены задаче получить определенный приспособительный результат, определяемый потребностью (мотивом). Формирование потребности, в свою очередь, зависит не только от самого организма, выполняющего движение, но и от влияния окружающего пространства (среды).

Приобретенная на основе знаний и опыта способность избирательно управлять движениями в процессе двигательной деятельности - умение. Умение выполнять двигательное действие формируется на основе определенных знаний о его технике, наличия соответствующих двигательных предпосылок в результате ряда попыток сознательно построить заданную систему движения, вариантов преодоления ошибок. В процессе становления двигательных умений происходит поиск оптимального варианта движения при ведущей роли сознания. Умение представляет собой примитивную форму освоения действия, характеризующуюся отсутствием надежности, наличием серьезных ошибок, низкой эффективностью, высокими энергетическими затратами, высоким уровнем тревоги и др. Многократное повторение движений при активном участии сознания постепенно приводит к автоматизации основных элементов их координационной структуры и образованию двигательного навыка - автоматизированного способа управления движениями в целостном двигательном действии. Автоматизированное управление движениями - важнейшая особенность двигательного навыка в силу того, что оно позволяет освободить сознание от контроля за деталями движения и переключить его на достижение основной двигательной задачи в конкретных условиях, на выбор и применение наиболее рациональных для ее решения приемов, то есть обеспечить эффективное функционирование высших механизмов управления движениями. Особенность навыков - слитность движений, проявляющаяся в эффективной координационной структуре, минимальных энергетических затратах, рациональной коррекции, высокой надежности и вариативности, способности достигать цели двигательного действия при воздействии неблагоприятных факторов: излишнего возбуждения, утомления, изменения условий внешней среды и др.

28.2.2. Изменение двигательной функции при заболеваниях нервной системы

В основе клинических проявлений двигательных нарушений, возникающих при поражении нервной системы, лежат определенные патологические механизмы, реализация которых охватывает всю вертикальную систему регуляций движений - мышечно-тоническую и фазическую. К типовым патологическим процессам,

возникающим в нервной системе при ее повреждении, относят следующие (Крыжановский Г.Н., 1999).

• Нарушение регулирующих влияний со стороны супраспинальных образований.

• Нарушение принципа двойственной функциональной импульсации с преобладанием возбуждения над торможением на уровне синапса.

• Денервационный синдром, проявляющийся нарушением дифференцировки денервирован-ных тканей и появлением признаков, характерных для ранних стадий развития (близок к денервационному синдрому спинальный шок).

• Деафферентационный синдром, характеризующийся также повышением чувствительности постсинаптических структур.
Во внутренних органах, имеющих вегетативную иннервацию, происходит нарушение механизмов регуляции функций. Нарушение интегративной деятельности нервной системы проявляется в распаде должных управляющих влияний и возникновении новых патологических интеграций. Изменение программы движения выражается в комплексном сегментарном и надсегментарном влиянии на процессы сложного двигательного акта, базирующегося на сочетании дисбаланса тормозных управляющих влияний со стороны высших отделов ЦНС, растормаживания более примитивных сегментарных, стволовых, мезен-цефальных рефлекторных реакций и сохраняющих свое влияние жестких комплексных программ поддержания равновесия и устойчивости в различных положениях, сформированных уже в филогенезе, то есть происходит переход от более совершенной, но менее устойчивой формы контроля функций к менее совершенной, но более устойчивой форме деятельности.

Двигательный дефект развивается при комбинации нескольких патологических факторов: утраты или изменения функций мышц, нейрона, синапса, изменения позы и инерционных характеристик конечностей, программы движения, резкого увеличения энергетических затрат на выполнение движения, изменения когнитивного и аффективного компонентов движения. При этом независимо от уровня поражения картина нарушений двигательной функции подчиняется определенным биомеханическим законам: перераспределению функций, функциональному копированию, обеспечению оптимума.

Исследования многих авторов показали, что при различной патологии нервной системы независимо от уровня поражения страдают практически все отделы центральной и ПНС, ответственные за поддержание позы и управление передвижением.

Исследования свидетельствуют, что туловище - основной объект регулирования и поддержания вертикальной позы. При этом предполагают, что информация о положении корпуса обеспечивается проприорецепторами поясничного отдела

позвоночника и ног (в первую очередь, голеностопного сустава), то есть в процессе перехода к вертикальному положению и перемещения в этом положении в процессе онто- и филогенеза формируется условнорефлекторная весьма жесткая комплексная иннервационная программа сохранения устойчивого положения тела, в которой функционируют мышцы, предотвращающие резкие колебания общего центра тяжести тела человека в вертикальном положении и при ходьбе - мышцы с так называемой силовой функцией: крестцово-остистые, большая и средняя ягодичные, икроножные (или мышцы-разгибатели). По менее жесткой программе функционируют мышцы, участвующие преимущественно в настройке движений (или мышцы-сгибатели): прямые и наружные косые мышцы живота, сгибатели и отчасти аддукторы бедра, передняя большеберцовая мышца. По данным А.С. Витензона (1998), в условиях патологии соблюдаются структура и закономерность функционирования мышц. Согласно этому принципу, разгибатели выполняют преимущественно силовую, а сгибатели - коррекционную функцию.

При повреждении утраченная функция восполняется целой функциональной системой с широко взаимодействующими центральными и периферическими образованиями, которые создают единый комплекс, с определенными физиологическими свойствами. Под влиянием новой контролируемой или неконтролируемой афферентации, поступающей с периферии после повреждения, возможно саногенетическое или патогенетическое «переучивание нейронов» (моторное переобучение), при первом функции с пораженных нейронов переносятся на сохранные и стимулируют репаративные процессы в поврежденных нейронах. Выздоровление - активный процесс, совершающийся по определенным законам, с участием определенных механизмов и имеющий стадийный характер развития.

28.2.3. Этапы и особенности моторного переобучения при использовании лечебной физической культуры

В процессе моторного переобучения можно выделить несколько стадий, характеризующих возможный контроль над функциями мышцы.

• Стадия воздействия на проприоцептивный аппарат, определяющий специфичность воздействия на мышцы, соединительную ткань, суставы и характеризующийся самым простым уровнем регуляции: воздействие на рецептор-эффект. В этой стадии достигнутый эффект сохраняется очень недолго и зависит от периодичности и интенсивности воздействия. При этом в соответствии с этапами становления вертикальной позы человека воздействие должно осуществляться сначала на аксиальные мышцы в краниокау-дальном направлении, затем на мышцы плечевого и тазобедренного пояса. Далее - на мышцы конечностей последовательно от проксимальных суставов к дистальным.

• Стадия привлечения регуляторных влияний с глазодвигательных мышц, ритмическая аудио-стимуляция (счет, музыкальное ритмичное сопровождение), стимуляция рецепторов вестибулярного аппарата в зависимости от положения головы по отношению к туловищу. В этой стадии стимулируется комплексная обработка обстановочной афферентации, рефлекторные и автоматизированные реакции, контролируемые более сложной нейронной системой (постураль-ные рефлекторные реакции Магнуса-Клейна).
• Стадия, в которой приобретается последовательный контроль за плечевым и тазобедренным поясом, или стадия изменения положения тела, когда вслед за головой изменяется положение плечевого, а затем тазового пояса.

• Стадия ипсилатерального контроля и координации.

• Стадия контралатерального контроля и координации.

• Стадия, в которой уменьшается площадь опоры тела, характеризующаяся стимуляцией контроля над конечностями последовательно в дисталь-ном направлении - от плечевых и тазобедренных к лучезапястным и голеностопным суставам. При этом сначала обеспечивается устойчивость в каждом новом достигнутом положении, а лишь затем мобильность в этом положении и возможность его изменять в дальнейшем в соответствии с этапом развития вертикальной позы.

• Стадия увеличения мобильности тела в вертикальном (или ином достигнутом в процессе моторного переобучения) положении: ходьба, бег и т.д.

На всех этапах очень важный момент реабилитационных мероприятий - контроль над состоянием вегетативной нервной системы и уровнем адаптационных возможностей пациента с целью исключить перегрузку и снижение эффективности кардиореспираторного обеспечения выполняемых движений. Следствием этого бывают снижение энергетического потенциала нейрона с последующим апоптозом или дестабилизация сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, онто- и филогенетические особенности становления моторики человека, изменение позы и инерционных характеристик конечностей обусловливают стартовую афферентацию. Биомеханическая нулевая координата части движения определяет поток проприо-, экстеро- и ноцицептивной обстановочной афферентации для формирования последующей программы действий.

При решении задачи перемещения (всего биологического тела или его сегмента) ЦНС дает сложную команду, которая, рекодируясь на каждом из подуровней, поступает к эффекторным нейронам и вызывает следующие изменения.
• Изометрическое сокращение групп мышц, сохраняющих не перемещаемые в данный момент сегменты в стабильном, фиксированном положении.

• Параллельные динамическое концентрическое и эксцентрическое сокращения мышц, обеспечивающих перемещение данного сегмента тела в данном направлении и с данной скоростью.

• Изометрическое и эксцентрическое напряжение мышц, стабилизирующее заданную во время движения траекторию. Без нейтрализации дополнительных сокращений процесс перемещения невозможен.

Процесс формирования моторного навыка можно считать двусторонним.

С одной стороны, ЦНС «учится» давать высо-кодифференцированные команды, обеспечивающие наиболее рациональное решение конкретной двигательной задачи. С другой стороны, в опорно-двигательном аппарате возникают соответствующие цепи мышечных сокращений, обеспечивающих координированные движения (целенаправленные, экономичные).

Сформированные таким образом мышечные движения представляют собой физиологически реализующееся взаимодействие ЦНС и опорно-двигательного аппарата. Они, во-первых, этапные в развитии функции движения, а во-вторых, базовые для обеспечения улучшения двигательной координации.

28.2.4. Основы использования лечебной физической культуры

Для успешного применения ЛФК необходимо правильно оценить состояние нарушенной функции у каждого больного, определить возможности ее самостоятельного восстановления, степень, характер и давность дефекта и на основе этого выбрать адекватные способы устранения данного расстройства.

Принципы применения ЛФК: раннее начало, онтогенетический, патофизиологический и индивидуальный подход, соответствие уровню функционального состояния пациента, строгая последовательность и этапность, строгая дозированность, регулярность, постепенное увеличение нагрузки, длительность, преемственность выбранных форм и методов, контроль за переносимостью и эффективностью нагрузки, максимально активное участие больного.

ЛФК (кинезитерапия) предусматривает использование различных форм, направленных на восстановление двигательной функции у больных с патологией нервной системы. Виды активной и пассивной кине-зитерапии представлены в табл. 28.3-28.4.

Таблица 28.3. Виды кинезитерапии (лечебной физической культуры)

Активная	**Пассивная**
Лечебная гимнастика	Массаж
Трудотерапия (эрготерапия)	Механотерапия
Лечение с помощью ходьбы (террентерапия)	Мануальные манипуляции
Гидрокинезотерапия	-
Специализированные методические системы	-

Таблица 28.4. Виды активной кинезитерапии (лечебной физической культуры)

Тип	Разновидность
Лечебная гимнастика	Дыхательная
	Общеукрепляющая (кардиотренировка)
	Рефлекторная
	Аналитическая
	Корригирующая
	Психомышечная
	Гидрокинезитерапия
Эрготерапия	Коррекция активности и участия пациента в повседневной привычной деятельности, активное взаимодействие с факторами окружающей среды
Лечение с помощью ходьбы	Дозированная ходьба, терренкур, ходьба с препятствиями, дозированные прогулки
Специализированные методические системы	Баланс, Фельденкрайса, Фелпса, Темпла Фея, Френкеля, Тардье, Kenni, Klapp, Bobath, Woitta, PNF, Brunnstr m и др.
ЛФКс БОС	По данным кинематографии, ЭМГ, ЭЭГ, стабилографии, спирографии, подографии
ЛФК с использованием информационных технологий	Виртуальная реальность, биоробототехника
Другие методические приемы	«Неиспользование» интактных частей тела, зеркальная терапия, эффект «кривых» зеркал и др.
приемы	«Неиспользование» интактных частей тела, зеркальная терапия, эффект «кривых» зеркал и др.

Таблица 28.5. Виды пассивной кинезотерапии (лечебной физической культуры)

Тип	Разновидность	
Массаж	Лечебный	Классический
		Рефлекторный
		Сегментарный
	Механический	Вибрационный
		Пневмомассаж
		Гидромассаж
Лечебная гимнастика	Лечение положением (постуральная терапия)	
Механотерапия	Приборы и аппараты	
	Экстензионная терапия	
Мануальные манипуляции	Вертебротерапия	
	Суставные манипуляции	
	Мышечно-фасциальные манипуляции	

28.2.5. Схема использования лечебной физической культуры

Основные компоненты, входящие в программу использования ЛФК у больных с заболеваниями и повреждениями нервной системы, таковы.

• Всеобъемлющий детализированный топический диагноз.

• Уточнение характера двигательных расстройств (чувствительность, рефлекторная активность, объем активных и пассивных движений, сила и тонус мышц, мануальное мышечное тестирование, ЭМГ, стабилометрия, степень ограничения участия в эффективном общении с окружающей средой).

• Определение объема суточной или другой активности и оценка особенностей двигательного режима.

• Тщательное нейропсихологическое обследование для уточнения характера нарушений высших психических функций и определения стратегии взаимодействия с пациентом.

• Тщательное психологическое обследование для определения ведущего мотива и цели проведения реабилитационных мероприятий, характера повседневной активности.

• Анализ медикаментозной терапии, поддерживающей реабилитационный процесс.

• Мониторное наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, контроль АД, ЧСС, сатурации кислорода), цель которого - адекватно оценить состояние пациента, безопасность проводимых мероприятий, а также динамично управлять процессом реабилитации.

• Функциональное и специальное тестирование, позволяющее прогнозировать состояние пациента и возможность восстановления функций.

28.2.6. Противопоказания к лечебной физической культуре

Общие противопоказания к ЛФК включают следующие заболевания и состояния.

• Нестабильное клиническое состояние пациента, проградиентное течение заболевания.

• Угроза кровотечения и/или тромбоэмболии.

• Выраженная анемия.

• Выраженный лейкоцитоз.

• СОЭ более 20-25 мм/ч.

• Тяжелая некомпенсированная соматическая па тология.

• Ишемические изменения на ЭКГ (отклонение *ST* более 2 мм от изолинии; наличие зубца Q).

• Сердечная недостаточность (III класс и выше по Killip).

• Значительный стеноз аорты.

• Острое системное заболевание.

• Неконтролируемые аритмии желудочков или предсердий, неконтролируемая синусовая тахикардия более 120 в минуту.

• Атриовентрикулярная блокада III степени без пейсмекера.

• Острый тромбофлебит.

• Некомпенсированный СД.

• Дефекты опорно-двигательного аппарата, затрудняющие занятия физическими упражнениями.

• Грубая сенсорная афазия и когнитивные (познавательные) расстройства, препятствующие активному вовлечению больных в реабилитационные мероприятия.

Противопоказания к использованию физических упражнений в воде(гидрокинезитерапии):

• нарушения целостности кожных покровов и заболевания кожи, сопровождающиеся гнойно-воспалительными изменениями;

• грибковые и инфекционные поражения кожи;

• заболевания глаз и ЛОР-органов в острой стадии;

• острые и хронические инфекционные болезни в стадии бациллоносительства;

• венерические болезни;

• эпилепсия;

• недержание мочи и кала;

• обильное выделение мокроты;
• заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации.

Противопоказания к занятиям механотерапией

• Абсолютные:

◊ опухоли позвоночника;

◊ злокачественные новообразования любой локализации;

◊ патологическая ломкость костей (новообразования, генетические заболевания, остеопо-роз и пр.);

◊ острые и в фазе обострения хронические инфекционные заболевания, включая остеомиелит позвоночника, туберкулезный спондилит;

◊ патологическая мобильность в позвоночно-двигательном сегменте;

◊ свежие травматические поражения черепа и позвоночника;

◊ состояние после операции на черепе и позвоночнике;

◊ острые и подострые воспалительные заболевания головного и спинного мозга и его оболочек (миелит, менингит и т.п.);

◊ тромбоз и окклюзия позвоночной артерии.

• Относительные:

◊ наличие признаков нарушения психики;

◊ негативное отношение пациента к методике лечения;

◊ прогрессирующее нарастание симптомов выпадения функций спондилогенной природы;

◊ грыжа МПД в области шейного отдела позвоночника;

◊ заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации.

Факторы риска при использовании лечебной физкультуры у больных с мозговым инсультом:

• развитие гиперили гипотонической реакции на восстановительные мероприятия, что может привести к снижению эффективности регионарного кровотока головного мозга;

• появление одышки;

• усиление психомоторного возбуждения;

• угнетение активности;

• усиление болевых ощущений в области позвоночника и суставов.

Факторы, задерживающие восстановление двигательной функции при использовании ЛФК:

• низкая толерантность к физическим нагрузкам;

• недоверие к используемым методам реабилитационного лечения;

• депрессия;

• грубое нарушение глубокой чувствительности;

• трофические нарушения кожных покровов;
• болевой синдром;

• преклонный возраст больного.

28.2.7. Организация занятий лечебной физической культурой

Выбор формы и метода физического упражнения зависит от цели занятия и данных исходного обследования пациента. Занятие может происходить индивидуально и в группе по определенной методике, способствующей более полноценной реализации возможностей пациента в процессе восстановления или освоения нового двигательного навыка. Выбор конкретного физического упражнения обусловлен морфометрическими параметрами и результатами исследования нервной системы. Преобладание того или иного воздействия зависит от цели реабилитации на данном

этапе, уровня функционального состояния пациента и интенсивности оказываемого воздействия. Одно и то же движение приводит к различным результатам у разных пациентов.

Интенсивность воздействия физического упражнения зависит от способа дозирования:

• выбора исходного положения - определяет положение центра тяжести, оси вращения в определенных суставах, характеристику рычагов действующей кинематической системы, характер изотонического сокращения при выполнении движения (концентрический или эксцентрический);

• амплитуды и скорости выполнения движения - указывают на превалирующий характер мышечного сокращения (изотония или изометрия) в различных мышечных группах работающих суставов;

• кратности определенного компонента движения - или всего движения в целом - определяет степень автоматизации двигательной реакции и активации реакций сердечно-легочной системы, скорость развития утомления;

• степени силового напряжения или разгрузки, использования дополнительного отягощения, специального устройства - изменяют длину плеча рычага или момент силы и, как следствие, соотношение изотонической и изометрической компоненты сокращения и характер реакции сердечно-сосудистой системы;

• сочетания с определенной фазой дыхания - повышает или снижает эффективность наружного дыхания и, в свою очередь, изменяет энергетические затраты на выполнение движения;

• степени сложности движения и наличия эмоционального фактора - повышают энергетическую стоимость движений;

• общего времени занятия - определяет суммарные энергетические затраты на выполнение заданного движения.

Принципиально важно правильно построить занятие (процедуру) и контролировать его эффективность. Каждое занятие физическими упражнения, независимо от формы и метода, должно включать 3 части:

• вводную, во время которой активируется работа сердечно-легочной системы (прирост пульса и АД до 80% запланированного для данного занятия уровня);

• основную, роль которой - решить специальную терапевтическую двигательную задачу и достичь должных значений АД и ЧСС;

• заключительную, в процессе которой показатели сердечно-легочной системы восстанавливаются на 75-80%.

Если АД, ЧСС и сатурация кислорода в процессе занятия не уменьшаются, не снижаются вентиляция легких и мышечная сила, то это свидетельствует, что занятие эффективно.

Только при правильно регулируемой двигательной активности можно ожидать совершенствования работы систем организма. Случайное и необдуманное применение физических упражнений или движений способно исчерпать резервные возможности организма, привести к накоплению утомления, стойкому закреплению патологических стереотипов движения, что, безусловно, ухудшит качество жизни пациента.

Чтобы оценить адекватность и эффективность нагрузки, проводят текущий и этапный контроль. Текущий контроль осуществляют на всем протяжении лечения, используя простейшие методы клинико-функционального исследования и функциональных проб: контроль пульса, АД, сатурации кислорода, частоты дыхания, ортостатическую пробу, пробу с изменением параметров дыхания, оценку самочувствия, степени утомления и т.д. Этапный контроль предусматривает использование более информативных методов исследования, таких как холтеровское, суточное мониторирование АД, эхокардиография в покое и с нагрузкой, телеэлектрокардиография, подо-графия, кинематография, функциональная ЭНМГ и др.

28.2.8. Сочетание лечебной физической культуры с другими методами

Занятиям физическими упражнениями должно быть отведено строго определенное место в системе проводимых на том или ином этапе реабилитационных мероприятий пациента специалистами медицинского, психологического, педагогического и социального профиля на основании мультидисциплинарного подхода. Врачу ЛФК необходимо умение взаимодействовать с неврологом, нейрохирургом, ортопедом, нейропсихологом, психологом, психиатром, логопедом, медицинской сестрой и другими специалистами при обсуждении тактики ведения больного.

При использовании медикаментозных препаратов, функционального питания, нутрицевтиков, пищевых добавок и прочего следует рассматривать вопрос о фармакокинетике и фармакодинамике действующих веществ и возможном изменении влияния на пластичность нервной системы, потребление и утилизацию кислорода, выведение метаболитов при выполнении физической работы. Применяемые естественные или преформированные факторы природы должны оказывать как стимулирующее, так и восстанавливающее действие на организм в зависимости от времени их использования по отношению к самому мощному адаптивному средству - движению. Для облегчения и коррекции проведения физических упражнений широко используют функциональные ортезы и разгрузочные фиксирующие аппараты (вертикализато-ры, аппарат-гравистат, динамический параподиум) или костюмы. При выраженных и стойких нарушениях двигательной функции в некоторых системах (Фелпса, Тардье и др.), чтобы облегчить восстановление двигательной функции,

используют хирургический метод (например, остеотомия, артротомия, симпатэктомия, рассечение и перемещение сухожилий, трансплантация мышц и др.).

28.2.9. Двигательные режимы

Режим движений человека обусловлен положением тела, в котором больной пребывает большее время суток при условии стабильного состояния сердечнососудистой и дыхательной системы, а также организованными формами движения, бытовой и профессиональной двигательной активностью. Двигательный режим определяет исходное положение пациента при проведении кинезитерапии (табл. 28.6).

Таблица 28.6. Общая характеристика двигательных режимов

Двигательный режим	Задача двигательного режима	Двигательный подрежим
I	Адаптация к горизонтальному положению	1а - строгий постельный"
		1б - постельный"
II	Адаптация к вертикальному положению	2а - полупостельный "
		2б - палатный"
III	Адаптация к аэробным нагрузкам	3а - свободный"*
		3б - щадящий*
IV	Адаптация к аэробно-анаэробным нагрузкам	4а - щадяще-тренирующий**
		4б - тренирующий*

Этапы реабилитации: " - госпитальный; * - санаторный; ♦ - амбулаторно-поликлинический.

Больным, находящимся в стационаре, назначают строгий постельный, постельный, расширенный постельный, палатный и свободный режимы. Чтобы гарантировать пациентам безопасную двигательную активность в аэробных пределах, колебания пульса при выполнении любых движений должны быть ограничены 60% резерва теоретической максимальной частоты пульса (Karvonen M.L. et al., 1987):

$$ЧСС_{макс.\,сут} - (ЧСС_{макс.} - ЧСС_{покоя}) \times 60\% + ЧСС_{покоя},$$

где $ЧСС_{макс}$=145 в мин, что соответствует 75% уровню потребления кислорода (Andersen K.L. et al., 1971) в возрасте 50-59 лет независимо от пола. На санаторном этапе реабилитации больным показаны свободный, щадящий и щадяще-тренирующий режимы. Среднесуточная ЧСС составляет 60-80% резерва теоретической максимальной частоты пульса. На амбулаторно-поликлиническом этапе рекомендуют свободный, щадящий, щадяще-тренирующий и тренирующий режимы. Среднесуточная ЧСС составляет 60-100% резерва теоретической максимальной частоты пульса.

Методики ЛФК, применяемые при различных заболеваниях нервной системы, представлены в табл. 28.7.

Список литературы

1. Анохин П.К. Общие принципы компенсации нарушенных функций и их физиологическое обоснование. М.: Медицина, 1977. 200 с.

2. Белова А.Н. Нейрореабилитация: Руководство для врачей. М.: Антидор, 2000. С. 253-321.

3. Бонев Л. Руководство по кинезитерапии / Ред. Л. Бонев и др. София: Медицина и физкультура, 1978. 376 с.

4. Васильева Л.Ф. Визуальная диагностика нарушений статики и динамики опорно-двигательного аппарата человека. Иваново: МИК, 1996. 112 с.

Таблица 28.7. Дифференцированное применение кинезитерапии (лечебной физической культуры) при заболеваниях и повреждениях нервной системы (Дуван С., с изменениями)

Оцениваемый признак	**Периферический двигательный нейрон**	**Центральный двигательный нейрон**	**Чувствительный нейрон**	**Экстрапирамидные нарушения**
Двигательные нарушения	Снижение тонуса до атонии, снижение рефлексов или арефлексия, реакция перерождения нервов	Мышечная гипертония, гиперрефлексия, выраженные патологические содружественные движения, патологические стопные рефлексы разгибательного типа либо мышечная гипо- или нормотония с ограничением или отсутствием произвольных движений, гипестезиями при отсутствии реакции перерождения нервных стволов	Нет	Мышечная ригидность, скованность, застывание в определенных положениях, общая гиподинамия, тонический спазм, снижение тонуса, нарушение координации, гиперкинезы
Непроизвольные движения	Нет	Клонический спазм, атетоз, судорожные подергивания, интенционное дрожание, адиадохокинез	Нет	Позиционный тремор, потеря некоторых автоматических движений, непроизвольные движения
Локализация дисфункции	Одна или несколько мышц, иннервируемых пораженным нервом, корешком, сплетением и т.д.; все мышцы ниже	Геми-, ди- или параплегия (парез)	В зависимости от локализации поражения	Скелетные мышцы

	уровня поражения, симметрично			
Походка	Паретическая (паралитическая)	Спастическая, спастико-паретическая, атаксическая походка	Атаксическая походка	Спастическая, спастико-паретическая, гиперкинетическая
Сенсорные изменения	Нет	Нет	Полная анестезия, диссоциация чувствительности, перекрестная анестезия, боль, парестезии, гиперестезии	Боль от локальных спазмов
Трофические изменения	Дистрофические изменения кожи и ногтей, мышечная атрофия, остеопороз	Нет	Выраженные	Изменение локальной терморегуляции
Вегетативная дисфункция	Выражена	Незначительна	Нет	Выражена
КН	Нет	Общая агнозия, нарушение памяти, внимания, речи, апраксия кинетическая, пространственная, регуляторная (идеомоторная)	Агнозия тактильная, зрительная, слуховая, апраксия кинестезическая	Апраксия кинетическая, пространственная, регуляторная (лимбикокинетическая)
Принципы кинезитерапев-тического лечения	Сохранение и восстановление трофики тканей. Восстановление стереотипа дыхания. Предупреждение появления деформаций. Восстановление функциональной активности ДЕ. Последовательное, этапное формирование	Восстановление стереотипа дыхания. Восстановление вегетативной регуляции функций. Увеличение выносливости (толерантности к нагрузкам). Восстановление функциональной активности ДЕ. Последовательное, этапное формирование статического и динамического стереотипа	Сохранение и восстановление трофики тканей. Формирование адекватного самоконтроля поддержания статического и динамического стереотипов (восстановление координации	Восстановление вегетативной регуляции функций. Увеличение выносливости (толерантности к нагрузкам). Восстановление функциональной активности ДЕ. Восстановление статического стереотипа.

Окончание табл. 28.7

Оцениваемый признак	Периферический двигательный нейрон	Центральный двигательный нейрон	Чувствительный нейрон	Экстрапирамидные нарушения
	статического и	(профилактика порочных	движений,	Восстановление функции

	динамического	положений паретичных	особенно под	ходьбы
	стереотипа.	конечностей, торможение	контролем	
	Увеличение	развития патологических	зрения).	
	выносливости	рефлексов, снижение тонуса	Восстановление	
	(толерантности к	мышц, восстановление	функции ходьбы	
	нагрузкам)	походки и тонкой моторики)		
Методы ЛФК	Пассивные: массаж	Пассивные: массаж	Пассивные:	Пассивные: массаж
	(лечебный и	(рефлекторный), лечение	массаж (лечебный	(лечебный и
	механический),	положением, механотерапия	и механический),	механический),
	лечение положением,	(в т.ч. роботомеханотерапия),	лечение	лечение положением,
	механотерапия (в т.ч.	мануальные манипуляции	положением,	механотерапия (в т.ч.
	роботомеханотерапия),	(мышечно-фасциальные).	механотерапия (в	роботомеханотерапия),
	мануальные	Активные: ЛГ (дыхательная,	т.ч. роботомехано-	мануальные
	манипуляции.	кардиотренировка,	терапия),	манипуляции.
	Активные: ЛГ	рефлекторная, аналитическая,	мануальные	Активные: ЛГ
	(дыхательная,	гидрокинезитерапия,	манипуляции.	(дыхательная,
	кардиотренировка,	психомышечная), эрготерапия,	Активные: ЛГ	кардиотренировка,
	рефлекторная,	террентерапия и др.	(дыхательная,	рефлекторная,
	аналитическая,		кардиотрени-	аналитическая,
	гидрокинезитерапия),		ровка,	гидрокинезитерапия),
	эрготерапия,		рефлекторная,	эрготерапия,
	террентерапия и др.		аналитическая, гидрокинезите-рапия), эрготе-рапия, терренте-рапия и др.	террентерапия и др.
Другие методы	Уход, физиотерапия,	Уход, физиотерапия,	Физиотерапия,	Уход, физиотерапия,
немедика-	ортезирование,	ортезирование,	рефлексотерапия,	ортезирование,
ментозного лечения	рефлексотерапия,	рефлексотерапия,	психотерапия	рефлексотерапия,
	психотерапия	логопедическая коррекция, нейропсихологическая коррекция, психотерапия		логопедическая коррекция, нейропсихологическая коррекция, психотерапия

5. Варлоу Ч.П., Деннис М.С., ван Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. СПб.: Политехника, 1998. С. 298-317, 396-448.

6. Витензон А.С. Исследование биомеханических и нейрофизиологических закономерностей нормальной и патологической ходьбы человека: дис. … д-ра мед. наук. М., 1982.

7. Гурфинкель В.С., Левин Ю.С. Скелетная мышца, структура и функции. М.: Наука, 1985. 142 с.

8. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Гаптов В.Б. и др. Реабилитация в неврологии: учебное пособие. М., 2000. 52 с.

9. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 327 с.

10. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы // Журн. невропатол. и психиатр. 2004. №3. С. 73-79.

11. Демиденко Т.Д. Реабилитация при цереброваску-лярной патологии. Л.: Медицина, 1989.

12. Дуван С. Нейромоторное перевоспитание. Бухарест, 1948. 234 с.

13. Епифанов В.А. Лечебная физкультура в неврологии и нейрохирургии: учебное пособие для студентов медицинских институтов, слушателей ФПК. М.: 1992. 43 с.

14. Зембатый А., Вейс М. Физитерапия. М.: Медицина, 1986. 496 с.

15. Иванова Г.Е. Комплексная дифференцированная физическая реабилитация больных с мозговым инсультом: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 406 с.

16. Исанова В.А. Кинезитерапия в реабилитации неврологических больных с двигательными нарушениями. Казань, 1996. 234 с.

17. Камаева О.В., Полина Монро. Мультидис-циплинарный подход в ведении и ранней реабилитации неврологических больных: Методическое пособие / под ред. акад. РАМН проф. А.А. Скоромца. СПб., 2003.

18. Коган О.Г., Найдин В.Л. Медицинская реабилитация в неврологии и нейрохирургии. М.: Медицина, 1988. 304 с.
19. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина, 1997.

20. Медицинская реабилитация: руководство для врачей / под ред. В.А. Епифанова. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 328 с.

21. Мошков В.Н. Лечебная физическая культура в клинике нервных болезней. М.: Медицина, 1959.

22. Скворцова В.И., Гудкова В.В., Иванова и др. Принципы ранней реабилитации больных с инсультом // Журн. невропатол. и психиатр. 2002. № 7. С. 28-33.

23. Чоговадзе А.В., Скворцова В.И., Иванова Г.Е. и др. Система ранней реабилитации больных с инсультом // Вестн. Рос. государственного медицинского университета. 1999. №1 (6). С. 42-46.

24. Bauer H. Anwendungsbereiche des Therapiekonzeples nach Vojta // Z. Kinderarzt. 2002. P. 175-186.

25. Bobath B. The very early treatment of cerebral palsy // Develop. Med. Child. Neurol. 1967. Vol. 9, N. 4. P. 373-390.

26. Cross J., Fetto J., Rosen E. Musculoskeletal eksamia-tion. USA: Blackwell Science inc., 1996. 486 p.

27. Edwards S. Neurological Physiotherapy. A problem-solving approach. UK: Churchill livingstone, 2002. P. 293.

28. Umphred Darcy A. Neurological Rehabilitation. 4th ed. USA: Mosby Inc., 2001. P. 1055.

28.2.10. Массаж при травмах и заболеваниях центральной и периферической нервной системы

М.А. Ерёмушкин

Массаж - это лечебно-профилактический метод, представляющий собой совокупность приемов упорядоченного, дозированного механического воздействия (включающего механическую деформацию и вибрацию в инфразвуковом диапазоне) на различные участки человеческого тела, без проникновения через кожные покровы и без мобилизации относительно друг друга сегментов костно-суставных структур опорно-двигательного аппарата.

В массаже выделяют системы, виды и разнообразные массажные техники, отличающиеся друг от друга набором приемов, их характеристиками и принципами дозирования.

Как лечебный физический фактор массаж представляет собой раздражитель, способный вызвать определенные изменения во внутренней среде организма. На всякое же изменение условий своего существования, в том числе вызванных действием массажа, организм отвечает системной приспособительной реакцией. Таким образом, массаж приводит к активации комплекса саногенетических (самоорганизующих, направленных на самовыздоравление) процессов. К тому же массаж является одновременно средством неспецифического и специфического действия. Именно зависимость реакций организма от специфических черт массажного воздействия, используемого для лечебных целей, и составляет важную особенность и ценность его терапевтического действия, дает возможность наряду с общей стимуляцией защитных и приспособительных механизмов дифференцированно использовать их для целенаправленного управления физиологическими функциями или нормализации в случае нарушения при патологических процессах. Тем самым можно оправданно считать массаж поливалентным методом патогенетической, функциональной, поддерживающей, восстановительной терапии.

Цепь событий, происходящих вслед за началом массажного воздействия на организм, условно можно разделить на четыре характерных стадии - механическую, физическую, физико-химическую и биологическую. В связи с чем сущность массажа сводится в

первую очередь к местному механическому воздействию на поверхностные ткани, в результате которого происходит их повреждение (связанное с силой трения), деформация (растяжение, сжатие, смещение), перераспределение тканевых жидкостей (лимфы, крови) и механические колебательные движения (волны). Последовательное включение отдельных функциональных систем и органов при воздействии массажных приемов на поверхностные ткани уже вторично вызывает сложную нейрогуморальную реакцию, оказывающую влияние как на весь организм в целом (общее действие), так и на отдельные его структуры. Тем самым массаж оказывает на организм человека многообразное действие, вызывая тонизирующие, седативные, анальгетические, актопротек-торные, вазоактивные, трофические, дренирующие, иммуностимулирующие, а кроме того, выраженные саногенетические реакции.

Массаж показан при лечении и реабилитации больных в различные фазы течения заболеваний и травм, его используют также как средство первичной и вторичной профилактики, для восстановления и повышения физической и умственной работоспособности, как метод физического совершенствования. Однако существую как абсолютные, так и относительные противопоказания к проведению массажного воздействия вне зависимости от используемого вида или техники массажа.

При методически правильном применении массаж - весьма эффективное и безопасное средство, при неправильном - может стать причиной тяжелых травм, обострений хронических заболеваний и даже смертельных исходов.

В Российской Федерации массаж относится к категории медицинских процедур. Деятельность в области массажа регламентируется законодательными актами Минздрава России.

К профессиональной деятельности в качестве специалиста в области медицинского массажа на должность «медицинская сестра/брат по массажу» (синонимы - массажист, массажистка) допускаются лица, получившие высшее медицинское образование по специальности «Сестринское дело», среднее медицинское образование, диплом по специальностям «Сестринское дело», «Лечебное дело», «Акушерское дело» и сертификат по специальности «Медицинский массаж». Данное положение регулируется приложением к приказу Минздрава России от 05.06.98 г. № 186 «О повышении квалификации специалистов со средним медицинским и фармацевтическим образованием».

Отдельные массажные манипуляции могут выполнять по роду своей деятельности врачи: травматологи-ортопеды, неврологи, гинекологи, отоларингологи, окулисты, гинекологи, урологи, психотерапевты и др.

Оптимальным решением для клинической практики при лечении и профилактике травм и заболеваний является использование «классической» (от лат. *classicus* - образцовый) техники массажа, отличающейся от других вариантов массажного

воздействия следующими характерологическими признаками. • Ограниченный набор массажных приемов, включающий 4 группы (поглаживания, растирания, разминания и вибрации), подразделяющиеся на основные, вспомогательные и комбинированные приемы.

• Преимущественно локальное воздействие на конкретную область, зону, анатомическую структуру.

• Послойная проработка тканей (кожа - подкожная клетчатка - мышцы) характеризуется возрастающей (каждый последующий прием воздействует на более глубокий уровень, чем предыдущий), и возвратной последовательностью (один из приемов, чаще поглаживание, повторяется после любого другого приема).

• Строго регламентированное направление массажных движений (от периферии к центру) - всегда по току лимфы.

• Массажные движения выполняются от средней линии тела наружу, то есть для левой руки против, а для правой по часовой стрелке.

• Массаж выполняется «на сухую», то есть без использования дополнительных средств для скольжения рук.

• Движения массажиста основаны на следующих биомеханических правилах эргономики: наименьшее использование больших рычагов верхней конечности; наибольшее использование веса костных рычагов; максимальное применение дуговых движений; смена групп работающих мышц.

• Для проведения массажной процедуры пациент должен находиться в так называемом среднем физиологическом положение (положение физиологического покоя), когда точки прикрепления мышц-антагонистов находятся в промежуточном (нейтральном) состоянии.

• Массаж никогда не должен сопровождаться болезненностью, синяками, повреждением кожных покровов, а имеющаяся боль должна снижаться в течение процедуры и полностью купироваться в процессе курса.

• Все рекомендуемые массажные методики имеют направленность на конкретный результат и строгое научное обоснование, подвергаясь предварительной клинической апробации.

При решении вопроса о выборе адекватного состоянию пациента и необходимого для предполагаемого лечения набора массажных приемов из арсенала «классической» техники массажа необходимо определиться, на какие структуры человеческого тела, в каком направлении и с какой интенсивностью планируется оказать воздействие, а также в течение какого времени и на какой области будет выполняться массажная процедура.

Таким образом, условно можно выделить 2 основные варианта методик массажного воздействия, характерные для дифференцированного подхода к массажной процедуре.

• Тонизирующая методика. Массажные приемы выполняются в быстром темпе, прерывисто, с малой силой давления. Направление массажных движений преимущественно поперечно к ходу мышечных волокон в малой амплитуде. Время воздействия на отдельную мышечную группу не должно превышать 3-5 мин.

• Седативная методика. Массажные движения выполняются в продольном направлении с большой амплитудой (приемы «смещение», «потряхивание» и т.п.). Темп выполнения медленный, непрерывный, однако усилие должно быть умеренным. Время массажного воздействия на одну область составляет от 10 мин и более.

Любое физиотерапевтическое воздействие, массаж в данном случае не исключение, всегда начинается с его врачебного назначения. Предписывается как качественно, так и количественно, а полученные результаты контролируются врачом, прописавшим его.

На основании назначения заполняется процедурная карта больного, лечащегося в физиотерапевтическом отделении, по форме № 44/У (приказ Минздрава СССР от 04.10.80 г. № 1030 (ред. от 31.12.2002 г.) «Об утверждении форм первичной медицинской документации учреждений здравоохранения») или непосредственно массажная процедурная карта, регламентированная Медицинской технологией № ФС-2007/062-У.

Учет проведения процедур с указанием фактических дозировок и продолжительности процедур осуществляется при выполнении каждой процедуры медицинской сестрой по массажу. По окончании лечения карточка хранится в отделении в течение года или вклеивается в историю болезни (амбулаторную карточку) больного.

При оформлении назначения любого массажного воздействия рекомендуется детально описывать методику воздействия, тем самым строго регламентируя дозирование как отдельного приема, так и процедуры и всего курса в целом, в ожидании конкретного предполагаемого эффекта.
Частные методики массажа определяются клиническими проявлениями заболевания, локализацией патологического процесса, возрастом пациента, целями и задачами избранного комплекса лечебных мероприятий.

Большинство заболеваний нервной системы характеризуются стойкими остаточными явлениями, выражающимися в парезах нервов, параличах мышц и др. Поэтому в процессе восстановительного лечения дифференцированные методики массажа приобретают особенно важное значение.

Целью применения массажа в комплексе лечебных мероприятий при заболеваниях нервной системы является содействие восстановлению нарушенных соотношений

возбудительных и тормозных процессов в коре головного мозга, снятию или уменьшению боли, улучшению питания ткани, репаративных процессов и нервной проводимости, восстановлению функциональной деятельности нервно-мышечного аппарата, предупреждению мышечных атрофии и контрактур.

При лечении поражений нервной системы процедуры массажа следует обязательно сочетать со специальными упражнениями - активными и пассивными движениями, движениями с помощью, движениями на расслабление, в изометрическом режиме и пр. В лечебный комплекс включают аппаратную физиотерапию, бальнеотерапию, лечебную физическую культуру, климатические факторы.

При локальном воздействии массаж нервов и болевых точек на первых процедурах категорически противопоказан. Как правило, массаж назначают после стихания острой боли, при нормальной температуре тела, нормальных показателях СОЭ.

28.2.10.1. ПАРАЛИТИЧЕСКИЕ ДЕФОРМАЦИИ

Больным сколиозом паралитической этиологии (возникновение которого чаще связано с поражением мышц живота) назначают строго избирательный массаж пораженных мышц спины и живота, более интенсивный (тонизирующий) на выпуклой стороне искривления.

При паралитических деформациях конечностей (вялых параличах) на почве перенесенного полиомиелита (в восстановительном и резидуальном периодах) показан строго избирательный массаж парализованных мышц - поглаживание, растирание, разминание, легкое поколачивание (концами разведенных полусогнутых пальцев) тонизирующего характера; интенсивность воздействия должна регулироваться в соответствии с глубиной поражения мышц. При наличии контрактур и деформаций суставов производят массаж, способствующий расслаблению укороченных мышц, - седативная методика, а также массаж сустава - связочного аппарата, суставной сумки (с использованием приемов поглаживания и растирания).

При послеродовых («акушерских») парезах, возникающих в результате травматизации плечевого сплетения, выполняется массаж пораженных мышц, а именно: обычно ослабленных мышц, расположенных на задней поверхности лопатки (подостной, малой круглой мышц), дельтовидной мышцы, трехглавой мышцы плеча, супинаторов предплечья, мышц разгибателей кисти и мелких мышц кисти. Область воздействия массажными приемами зависит от того, какой отдел оказывается преимущественно пораженным - проксимальная часть верхней конечности и плечевой пояс (тип поражения Эрба-Дюшена) или предплечье и кисть (тип поражения Клюмпке-Дежерина). Помимо приемов поглаживания, интенсивного растирания, разминания, применяется прерывистая вибрация (поколачивание) по ходу нервных стволов и в точках их наиболее поверхностного расположения (задняя поверхность плеча, область головки лучевой кости, тыльная поверхность предплечья).

В остром периоде массаж не выполняется. После первого месяца заболевания - дифференцированный массаж: для паретичных мышц (мышцы лопатки, дельтовидная, трехглавая, пронаторы и сгибатели кисти, кроме плечелучевого) применяются стимулирующие приемы, а для грудных мышц, двуглавой мышцы - расслабляющие (седативные) приемы.
При акушерском парезе с первых дней назначается лечение положением - шина на конечность, плечо отведено на 60°, ротировано кнаружи на 45°, рука согнута в локтевом суставе на 100-110°, в ладонь с полусогнутыми пальцами вложен ватный валик.

При детском церебральном параличе и травмах спинного мозга (спастической форме) массаж также должен носить дифференцированный (избирательный) характер и проводиться в соответствии с клинической картиной заболевания и локализацией параличей. Применяется легкое поверхностное поглаживание спастически напряженных мышц и более интенсивный массаж (поглаживание, разминание) мышц с пониженным тонусом. Больным с церебральными парезами массаж производят осторожно, теплыми руками, медленно, строго соблюдая общие методические требования (правильное положение туловища и конечностей больного). Массаж, направленный на расслабление мышц, должен тесно сочетаться с лечебной гимнастикой, предшествовать выполнению физических упражнений.

Следует учитывать, что при всех формах детского церебрального паралича спастичны большая грудная мышца и приводящие мышцы бедра. При гиперкине-зах общий массаж не выполняется. Выполняется массаж только воротниковой зоны, массируются верхние конечности и лицо. При атонически-астатической форме выполняется стимулирующий (тонизирующий) общий массаж за исключением больших грудных и приводящих мышц бедра.

При гемипаретической форме применяют дифференцированную методику массажа на заинтересованной половине тела. При спастических формах используют седативную методику массажа в направлении от проксимальных отделов к дистальным отделам конечности. Приемы вибрации в вертикальной плоскости (рубления, поколачивания) не применяют.

При инфекционном миелите на пораженных конечностях, в зависимости от характера параличей или парезов, применяют методику массажа, как при вялых или спастических параличах. Массаж наиболее эффективен в первые два года заболевания, когда процесс восстановления протекает достаточно энергично.
Для профилактики пролежней у таких пациентов производят массаж участков возможного их образования, применяя приемы поглаживания и растирания, таким образом, чтобы не изменять положение пациента в постели. При наличии инфицированных пролежней массаж противопоказан.

При рассеянном склерозе выбор методики массажа зависит от преобладающих клинических симптомов. Чаще всего поражаются нижние конечности, причем наблюдается повышение тонуса или возникновение спастики одних групп мышц, со снижением тонуса других групп. Массаж применяем дифференцированный, избирательный.

28.2.10.2. НЕВРАЛГИИ И НЕВРИТЫ

В связи с тем, что при невралгии поражение периферических нервов характеризуется приступами болей в зоне иннервации какого-либо нерва, цель массажа заключается в достижении анальгетического и противовоспалительного эффекта. В отличие от невралгии, при невритах отмечаются двигательные расстройства и выпадение чувствительности, а в пораженном нерве выявляются структурные изменения. Именно поэтому при невритах массаж направлен на восстановление чувствительных и двигательных функций.

При полиневритах и полиневропатиях, характеризующихся длительными парестезиями, тянущей болью по ходу нервных стволов и мышц, вегетативно-сосудистыми и трофическими расстройствами, асте-ноневротическими реакциями, массаж рекомендуется начинать в подостром периоде заболевания. Первые процедуры курса массажа следует проводить недифференцированно в виде легкой (седативной) методики, а затем избирательно массировать мышцы и нервные стволы конечностей. Мышцы-антагонисты массируют без избирательного воздействия, не выделяя специально каждую мышцу. Рекомендуется массировать воротниковую зону, пояснично-крестцовую область, применяя приемы поглаживания, растирания, разминания и поколачивания, и выполнять щадящий массаж заинтересованной конечности, акцентируясь на приемах растирания.

Сначала в течение 1-2 процедур оказывают недифференцированное легкое воздействие на всю конечность плоскостным непрерывистым поглаживанием и растиранием. Со 2-3-4-й процедуры избирательно следует массировать паретичные мышцы, используя вначале приемы не прерывистого и прерывистого обхватывающего поглаживания; растирания; впоследствии присоединяют легкое надавливание, продольное и поперечное разминание. Весьма целесообразна не прерывистая вибрация с сотрясением и потряхиванием. Такой избирательный массаж мышц, направленный на их тонизацию в целом, должен быть все же щадящим, непродолжительным, так как паре-тичные мышцы быстро устают.

Нервы конечностей массируют каждый отдельно, чередуя с воздействием на мышцы. Специальное воздействие на нервные стволы конечностей можно осуществлять в подострой, хронической фазе процесса, начиная со 2-3-й процедуры.

Рекомендуется сразу же после массажа производить пассивные движения в паретичных конечностях. При этом следует помнить, что при полном параличе

пассивное движение массажист делает в сторону парализованной мышцы, а возвращение в исходное положение осуществляет сам больной. Например, при параличе разгибателей кисти массажист только разгибает кисть в лучезапястном суставе, сгибает кисть сам больной (массажист лишь слегка поддерживает ее). Очень важно при пассивных движениях не превышать физиологического объема подвижности в суставах, так как при вялых параличах это может привести к «разболтанности» суставов. В таких случаях при хорошем восстановлении мышц движение не восстанавливается вследствие нарушения функции сустава. При пассивных движениях массажист располагает руки так, чтобы между ними находился один сустав больного. При этом он стремится придать упражняемым сегментам конечности правильное положение. С целью профилактики контрактур во время проведения массажа кисти и стопы также должны находиться в правильном положении, не усугубляющем порочные позы (например, отвисание стопы).
При невралгиях отдельных нервов методика массажа, как правило, недифференцированная, седатив-ная.

Массаж лица при невралгии тройничного нерва назначают в подострой стадии в период стихания болей. В первые дни проводят массаж в виде поглаживания. Со 2-3-го дня массаж может дополнятся и другими приемами массажа. Длительность сеанса массажа не должна превышать 10 мин, длительность курса массажа - 10-15 процедур. Спустя 1,5-2 мес массаж можно повторить.

При невралгии затылочных нервов массаж назначают в подострой стадии заболевания, в период стихания болей. Вначале массируют затылочную область головы и заднюю поверхность шеи. Применяют поглаживание, растирание, вибрацию в виде легкого потряхивания. Позже подключают очень мягкое разминание подушечками пальцев. С 3-4-го дня дополняют массаж воздействием на точки выхода затылочного нерва. Массаж не должен усиливать болей. Выполняют массаж ежедневно по 5-7 мин, 12-15 раз.

В настоящее время травматические повреждения нервов занимают достаточно большой массив среди поражений периферической нервной системы. Это бытовые и военные травмы нервов, травматические повреждения нервов при сочетанных травмах, повреждения периферических нервов при травмах костей.

Клиническая картина травматического поражения лучевого нерва зависит от уровня повреждения и характеризуется, главным образом, нарушением функции мышц - разгибателей и супинатора. Кисть в положении пронации, свисает, пальцы в проксимальных фалангах полусогнуты. Массаж назначают в период анатомического восстановления, когда сглаживаются острые явления и опасность кровотечения, инфицирования ликвидирована.

Начинают массаж с мышц надплечья. Затем отдельно массируют мышцы-сгибатели и -разгибатели. Для массажа паретичных мышц используется тонизирующая методика.
При поражении срединного нерва отсутствует пронация кисти, нарушено сгибание I, II, III пальцев, невозможно противопоставить I палец. Вначале массируют проксимальные отделы, затем дистальные. Акцент делается на мышцах-сгибателях пальцев. Методика массажа стимулирующая.

Поражение локтевого нерва сопровождается невозможностью сгибания IV-V пальцев, частично - III пальца, приведения I пальца. Локтевой нерв массируют при слегка согнутой в локтевом суставе руке на участке между внутренним надмыщелком плечевой кости и локтевым отростком локтевой кисти при положении больного сидя. Массажу отдельных сегментов верхней конечности должен предшествовать подготовительный массаж всей конечности. Методика стимулирующая.

При всех травматических повреждениях нервов массаж обязательно должен сочетаться с упражнениями лечебной гимнастики.

Примеры дифференцированных методик при лечении заболеваний центральной и периферической нервной системы.

28.2.10.3. МАССАЖ ПРИ СПАСТИЧЕСКОМ ПАРАЛИЧЕ (В РЕЗУЛЬТАТЕ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА)

Задачи: 1) понижение рефлекторной возбудимости мышц, находящихся в спастическом состоянии, 2) тонизация паретичных мышц, 3) восстановление нарушенных двигательных функций, 4) профилактика образования контрактур, 5) повышение общего психофизиологического тонуса.

Исходные положения пациента - 1) лежа на спине, под коленными суставами валик, 2) лежа на животе, под голеностопными суставами валик, под животом - подушка.

План процедуры: 1) массаж передней поверхности заинтересованной нижней конечности, 2) массаж передней поверхности грудной клетки на заинтересованной стороне, 3) массаж заинтересованной верхней конечности, 4) массаж задней поверхности заинтересованной нижней конечности, 5) массаж области спины.
Методические особенности техники. В методике избирательного массажа на мышцах с повышенным или повышающимся тонусом применяют не прерывистое плоскостное и обхватывающее поглаживание, растирание, при массаже антагонистов (гипотонич-ных мышц) - плоскостное глубокое, щипцеобразное и обхватывающее прерывистое поглаживание, а также несильное поперечное, продольное и спиралевидное растирание, легкое неглубокое продольное, поперечное и щипцеобразное разминание. Противопоказана вибрация в вертикальной плоскости - похлопывание, постукивание и т.п. При массаже мышц с повышенным тонусом следует применять медленный, а с пониженным - значительно более быстрый темп.

Массаж конечностей начинают с проксимальных отделов и проводят, к примеру, в следующем порядке: бедро, голень, стопа, пальцы. Массаж верхней конечности начинается с мышц задней поверхности (разгибателей), а затем передней поверхности (сгибателей). Вначале массирую спастичные мышцы, затем гипото-ничные. Как правило, повышение тонуса наблюдается в антигравитационных мышцах: сгибателях руки (приведение плеча, сгибание в локтевом и лучеза-пястном суставах) и разгибателях ноги (приведение бедра, разгибание в коленом суставе и подошвенное сгибание в голеностопном суставе).

Прежде чем приступить к приемам массажа, предварительно необходимо добиться максимального снижения тонуса мышц, их расслабления, посредством приемов встряхивания, пассивных движений, согревания конечности, растирания пяточного (ахил-лового) сухожилия, сухожилий подколенных мышц, сухожилия двуглавой мышцы плеча.

При спастических параличах в связи со значительной утомляемостью мышц массаж не должен быть продолжительным (вначале от 5 до 10 и затем от 15 до 20 мин).

Рекомендуется в процедуру массажа включать пассивные движения для паретичных конечностей и элементарные дыхательные упражнения, а также сочетать массаж с лечебной гимнастикой, лечением положением и физиотерапевтическими процедурами. В сочетании с классической техникой массажа активно могут использоваться методики точечного и сегментарно-рефлекторного массажа.

28.2.10.4. МАССАЖ ПРИ ВЯЛЫХ ПАРАЛИЧАХ

Задачи: 1) улучшение крово- и лимфообращения, трофики и обменных процессов в мышечных волокнах, 2) восстановление угасших и усиление ослабленных сухожильных рефлексов, 3) улучшение сократительной функции мышц, повышение их тонуса и работоспособности, 4) предупреждение мышечной атрофии.

Исходные положения пациента - 1) лежа на животе, под голеностопными суставами валик, под животом - подушка, 2) лежа на спине, под коленными суставами валик.

План процедуры: 1) массаж задней поверхности нижних конечностей, 2) массаж передней поверхности нижней конечности, 3) массаж верхних конечностей.

Методические особенности техники. При вялых параличах необходим глубокий регулярный ежедневный массаж с использованием всех массажных приемов, особенно разминания и вибрации. В начале курса массажа в течение 1-2 процедур применяют недифференцированное легкое воздействие на всю конечность приемами плоскостного не прерывистого поглаживания и растирания. Со 2-4-й процедуры массаж производят с избирательным выделением каждой паретичной (гипотоничной) мышцы, используя вначале приемы не прерывистого и прерывистого обхватывающего поглаживания, растирания; в последующем присоединяют продольное и поперечное

разминание с пощипыванием, надавливанием, а также непрерывистую вибрацию с сотрясением и потряхиванием. Такой избирательный массаж гипотоничных мышц, направлен на их стимуляцию. Мышцы-антагонисты массируют без специального выделения каждой мышцы, используя те же приемы.

Массаж конечностей начинают с проксимальных отделов и проводят, к примеру, в следующем порядке: плечо, предплечье, кисть, пальцы.

Целесообразно после массажа проводить пассивные движения в паретичных конечностях. При этом следует помнить, что при полном параличе пассивное движение делает массажист в сторону парализованной мышцы, а возвращение в исходное положение осуществляет сам больной.
Когда пациент обретает способность к активным мышечным сокращениям, массаж начинают сочетать с активными движениями, постепенно усиливая нагрузку и включая движения с сопротивлением для увеличения объема движений и силы мышц.

Перед массажем пораженной конечности рационально предварительно промассировать воротниковую зону и пояснично-крестцовую область. Из-за нарушения кровоснабжения температура пораженной конечности значительна понижена, поэтому перед массажем ее согревают.

Массаж необходимо строго дозировать. Чрезмерно сильный и продолжительный массаж вызывает переутомление пораженных ослабленных мышц и нарушает в них кровообращение. Продолжительность массажа одной конечности в течение первых 6-7 дней не должна превышать 7-10 мин, а затем постепенно доводиться до 15-20 мин. На курс лечения назначают до 20-25 процедур. Перерыв между курсами массажа не должен быть менее 2 нед.

28.2.10.5. МАССАЖ ПРИ НЕВРИТЕ ЛИЦЕВОГО НЕРВА

Задачи: 1) способствовать улучшению крово- и лимфообращения в области лица, особенно на стороне поражения, а также шеи и воротниковой области, 2) стимулирование паретичных мышц на стороне поражения, 3) восстановление нарушенных функций мимических мышц, 4) профилактика образования контрактур, 5) повышение общего психофизиологического тонуса.

Исходные положения пациента - сидя перед зеркалом (массажист стоит сзади).

План процедуры: 1) массаж шеи, 2) воротниковой зоны, 3) массаж лица.

Методические особенности техники. На первой неделе заболевания не разрешается массаж пораженной стороны. В этот период производят лечение положением, массаж здоровой половины лица и воротниковой зоны, лечебную гимнастику. Больного обучают расслаблению мышц здоровой половины лица в покое, после разговора, а в дальнейшем и в момент речи. Кроме того, ограничивают амплитуду мимических

движений здоровой стороны. Спустя неделю добавляют массаж на стороне поражения.
Выполняется массаж лица на сторону поражения по стимулирующей (тонизирующей) методике. Приемы массажа: поглаживание, разминание (очень легкое), очень щадящая вибрация, преимущественно точечная. На здоровой стороне целесообразно выполнять массаж по седативной методике.

Лицевой нерв массируют на 1 см ниже слухового прохода у шилососцевидного отростка с помощью кратковременной точечной вибрации. При стихании остроты процесса - появлении движений и увеличении их объема - воздействие на нерв недопустимо. В заключительной части процедуры производят поглаживание всех областей лица.

Массажист обязательно должен видеть все лицо пациента, а последний - выполнять рекомендуемые во время процедуры упражнения, наблюдая за их точностью с помощью зеркала.

Наиболее эффективно одновременно с массажем проводить специальные физические упражнения для тренировки мимических мышц и лечение положением.

Массаж и лечебную гимнастику назначают ежедневно в течение 2-3 нед до полного восстановления. Длительность массажа лица - от 5 до 12 мин. При отсутствии эффекта лечебную гимнастику продолжают, а процедуры массажа прерывают на 8-10 дней, после чего назначают повторный курс (до 20 процедур).

28.3. ОСНОВЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ

И.А. Беляева, М.Ю. Мартынов, Е.И. Тусев

Термин «реабилитация» происходит от латинского прилагательного *«habillis»*, что означает способный или ловкий, умелый. Современное определение реабилитации включает два аспекта значения:

• в медицинском смысле речь идет о восстановлении нарушенных функций и способностей;

• в социально-юридическом аспекте подразумевается возвращение к участию в жизни общества или в общество, стремление к достижению независимости от посторонней помощи в повседневной жизни.

Таким образом, концепция современной реабилитации учитывает не только специфичность повреждений и степень вовлеченности в патологический процесс тех или иных функциональных систем, но и влияние имеющихся нарушений на активность пациентов в повседневной жизни. Цель современной реабилитации - максимальная эффективность методов при коррекции неврологического дефицита для адаптации пациента в повседневной деятельности, улучшения его социализации, снижения уровня инвалидизации. Для объективизации клинических нарушений в реабилитации используются различные шкалы количественной оценки неврологического дефицита. Ряд шкал применяется уже многие десятилетия: оценка мобильности, оценка когнитивных функций, баланса, степени двигательных нарушений конечностей, тазовых функций и другие. Стандартизированного алгоритма применения шкал при реабилитации в настоящее время нет. Вопрос дискутируется в профессиональном сообществе. Наиболее часто используемые международные шкалы приведены в табл. 28.8.

Таблица 28.8. Наиболее часто применяемые шкалы

Название шкалы	Оценка функций
Functional Independence Measure (FIM)	Активность функциональной независимости в повседневной жизни
Barthel Index (BI)	Активность в повседневной жизни
Fruhreha-Barthel Index (FBI)	Активность в повседневной жизни
Time up to go (TUG)	Мобильность
Chairs up (CU)	Мобильность
Ashworth Score	Спастика
Range of Motion (ROM)	Подвижность
Berg Balance Score (BBS)	Равновесие
Nine Hole Peg Test (NHPT)	Функциональная оценка мелкой моторики
Arm Reach and Action Test (ARAT)	Оценка функциональности верхних конечностей
Rey Auditory Verbal Learning (RAVL)	Вербальное обучение
Aphasie Check Liste (ACL)	Оценка афазии
Aachener Aphasie Test (AAT)	Оценка афазии
Aachen Nimwegen Everyday Language Test (ANELT)	Оценка коммуникации

Однако только в последние десятилетия обсуждаются результаты исследований, позволяющие говорить о валидности и чувствительности той или иной шкалы при их

использовании, преимуществах и ограничениях шкал, проводится их сравнительный анализ для оценки динамического наблюдения за пациентами в зависимости от этапа реабилитации [10, 18, 20]. Показано, что использование одновременно различных шкал оценки неврологического дефицита и шкалы FIM улучшает интерпретируемость результатов и позволяет проводить сравнение между различными группами пациентов. В нашей стране шкала FIM также внедряется в клиническую практику. Сочетание различных шкал дает возможность выявлять нарушения в функциональных системах, оказывающих наибольшее влияние на снижение активности пациента в повседневной жизни, и объективно формировать цели и задачи реабилитации. Одно из основных требований в современной нейрореабилитации - это ориентированность на *конкретные задачи,* являющиеся важными и значимыми для пациента, мотивирующие на их выполнение, больше физической активности пациента. Комплексная связь качественной и количественной оценки неврологического дефицита посредством шкал со шкалой повседневной активности пациента (FIM) позволяет обсуждать определение реабилитационного потенциала во взаимосвязи улучшения нарушенных функций и их влияния на независимость пациента от посторонней помощи, четче формировать цели и задачи тренинга.

Последовательно происходят изменения в организационных подходах и концепции нейрореабилита-ции - от тренинга отдельных нарушенных функций к комплексной оценке реабилитационного потенциала и его связи с влиянием на изменения в повседневной жизни и активности пациента. Основные отличия традиционной классической и современной целевой реабилитации представлены в табл. 28.9.

Следующим, существенным изменением в подходах современной нейрореабилитации, является принцип использования полимодальной стимуляции мозга и создание многофункциональной среды для пациента, многоканальное афферентное воздействие на поврежденную нервную систему. Без сомнения, компенсация двигательных нарушений является ядром различных реабилитационных подходов [3, 10, 18]. Вместе с тем необходимо в нейрореабилитационные программы включать не только двигательную стимуляцию и тренинг, но и зрительные, слуховые, чувствительные стимулы при выполнении целевых задач. Следовательно, необходимо и формирование интердисциплинарной команды специалистов (нейрореабилитологов, логопедов, физиотерапевтов, эрготерапевтов и др.), работа которых подчинена *единой* намеченной цели в программе реабилитации каждого пациента [10, 20].

Необходимость *полимодальной стимуляции* в реабилитационных программах обусловлена несколькими значимыми факторами.

• Любой поврежденный участок мозга, по причине разнонаправленных патологических процессов, развивающихся в нервной ткани (например, при инсульте),

характеризуется снижением нейрональной пластичности, несмотря на то что само повреждение является стимулом развития адаптации к изменяющимся условиям. Полимодальная терапевтическая стимуляция, компенсирующая в определенной степени снижение нейрональной пластичности поврежденной ткани, очень важна для всех этапов реабилитации.

• Функционирование мозга происходит комплексно. Любая деятельность человека, даже такая простая, как, например, наклон, требует участия различных функциональных систем. Развивающееся повреждение, хотя бы в одной из областей мозга, обусловливает при этом нарушение связей между различными функциональными центрами, и в результате страдает не только поврежденный участок, но и весь мозг, уменьшается взаимосвязь между различными входными информационными сигналами, снижается афферентный поток.

• Функциональное строение мозга и его физиология, наличие нейрональных сетей и «зеркальных центров» в противоположном полушарии, которые могут становиться активными при повреждении основных функциональных центров.

Таблица 28.9. Традиционная и целевая нейрореабилитация

	Традиционная нейрореабилитация	**Целевая нейрореабилитация**
Цель и концепция	Фокус на специфичность повреждения, цель - восстановление утраченной функции, если невозможно - компенсация	Фокус на улучшении повседневной деятельности и повреждениях в контексте повседневных задач
Оценка	Стандартизированные тесты. Результат теста как контроль результата терапии. Применение методов измерения, не учитывающих их валидность и специфичность (например, Bartel Index)	Для реабилитации должны использоваться валидные или релевантные методы, например, тестирование мобильности проводится, чтобы оценить реабилитационный потенциал. Комбинация количественных и качественных оценок, наблюдение в повседневной жизни и реальной обстановке
Терапия	Моделирование когнитивного или моторного тренинга, например уменьшение спастики, тренинг памяти, иерархическое построение: сначала тренинг элементарных функций, затем переход к ежедневной деятельности	Гибкость целевых задач при обучении, доминирование конкретных практических задач, ориентированных на активное включение в процесс пациента. Раннее начало с задач, которые нужны в повседневной жизни, или тренинг с помощью виртуальной реальности. Когнитивные функции, речь и моторика комбинируют в задачах. Ориентирована на вовлечение пациента и развитие активности через улучшение поврежденных функций
Оценка состояния	Ориентир на восстановление функций	Увеличивающая часть амбулаторной реабилитации, приближенной к повседневной жизни пациента
Окружающая обстановка	Больше дисциплинарности, чаще стационарная реабилитация	Все участники команды вносят определенный вклад через свои методологии в увеличение самостоятельности пациента
Мотивация пациента	Для эмоций и когнитивных функций различные терапевты	Эмоции и когнитивные функции не рассматриваются как отдельные системы, а встроены в общетерапевтический процесс

Восстановление утраченных нейро-нальных связей, создание новых требует неоднократной, множественной стимуляции нейронов. Нейрофизиологической особенностью восстановления связей между нейронами является элемент

синхронизации стимулов активации нейронов (намерение какого-то действия) и обязательное многократное подкрепление выполнением этого действия. Только при данных условиях происходит закрепление новых связей и восстановление моторного пути. В данном случае важна также частота, длительность, интенсивность реабилитационных стимулов для достижения максимального эффекта компенсации неврологического дефицита. Данные задачи лежат в основе многих научных исследований.

• Ряд научных исследований показывает [10, 15, 16], что после экспериментального инфаркта головного мозга животные (крысы), помещенные в среду с полимодальной стимуляцией и возможностью различного активного взаимодействия с другими крысами, показали значительно лучшие результаты восстановления по сравнению с крысами, находящимися в стандартных лабораторных условиях, даже если их помещение в обогащенную среду было отложено на 15 дней. Однако сравнение между полимодальной стимуляцией, социальным взаимодействием и физической активностью у экспериментальных животных показало, что социальное взаимодействие превосходило по своему реабилитационному значению бег в колесе и обогащенную среду, что указывает на необходимость сочетания наряду с физической активностью обязательной социализации пациентов для достижения лучших результатов.
Авторы предполагают, что положительный эффект полимодальной стимуляции, множественность разнообразных стимулов обеспечивают в том числе и увеличение синтеза нейротрофических факторов, полипептидов, способствующих лучшей выживаемости нейронов. Таким образом, основы современной нейрореабилитации связаны с *целевыми программами,* направленными на решение конкретных поставленных задач во время реабилитации, улучшающих *социализацию*пациентов и их независимость в повседневной жизни. *Полимодальная стимуляция* в реабилитации направлена на увеличение информационного афферетного потока, что необходимо для одновременной стимуляции различных функций центральной и ПНС, активации механизмов нейропластичности, участвующих и обеспечивающих возможности адаптации, компенсации или замещения при выборе различных нейрореабилитационных технологий.

Понимание механизмов нейропластичности, лежащих в основе адаптации и регенерации поврежденной нервной ткани, является основополагающим фактором в выборе методов современной реабилитации. Пластичность нервной системы описывается как способность ткани мозга реагировать на различные изменяющиеся внутренние или внешние условия функциональными и морфологическими изменениями, модифицирующими структурную организацию мозга с целью адаптации [1, 4, 6, 17, 20]. Основные механизмы реорганизации функций мозга представлены нейробиологическими, нейрохимическим, нейрофизиологическими, синаптическими,

рецептороспе-цифическими модификациями, а также изменением экспрессии генов. Последние годы получает все большее подтверждение возможность образования новых нервных клеток из нейрональных предшественников - стволовых клеток. Вопрос о том, как велик вклад отдельных механизмов нейропластичности для репаративных процессов и успеха реабилитации при той или иной патологии, до настоящего момента остается открытым. В последнее десятилетие знания о нейропластичности полученные преимущественно в эксперименте на животных моделях, активно дополняются клиническими исследованиями при помощи функциональной МРТ, ПЭТ, спектроскопии, различными нейрофизиологическими, биохимическими, иммуногистохимическими, нейрохимическими исследованиями [12, 13, 16, 17].

К *основным механизмам нейропластичности,* участвующим в адаптации мозга к различным повреждениям, относятся следующие [2, 4, 5, 10, 12, 14].

1. Нейрогенез, ангиогенез.

2. Ветвление отростков (спрутинг), модификация синаптической сети (удаление малоили неактивных синапсов для активации сохранных синапсов - пру-нинг), синаптогенез.

3. Активация не активных по умолчанию зон и проводящих путей в головном мозге (Unmasking), Diaschisis (временное выпадение функций нейронов), процесс восстановления вследствие активации, в том числе избыточной, альтернативных областей и путей (Redundancy Recovery).

4. Синтез трофических факторов.

Нейрогенез, ангиогенез. *Нейрогенез* понимается как многоступенчатый регулируемый процесс, который начинается с трансформации нейральных стволовых клеток - предшественников нервных клеток, проходит стадии пролиферации, селекции, миграции, дифференцировки и заканчивается их включением в нейрональную сеть «зрелого» нейрона [2, 5, 8, 9, 21]. Основной нейрогенез ограничен двумя «нейрогенны-ми сайтами (нишами)» - это перивентрикулярная зона и субгранулярная зона зубчатой извилины гип-покампа [2, 5, 16].

Нейрогенез выполняет важную репаративную функцию. Последовательная трансформация нейральных стволовых клеток в новые нейроны, астро- и олигодендроциты обнаруживается в местах повреждения мозга, куда непосредственно идет миграция стволовых клеток из вентрикулярной или субгранулярной зоны зубчатой извилины гиппокама после повреждения. Функционально новые нейральные клетки способствуют усилению адаптивных возможностей мозга в меняющихся условиях. Однако проблема заключается в том, что в дальнейшем, в процессе апоптотической селекции, из них выжившими остаются только около 40% нейрональных клеток, и среди этих клеток около 50% приобретали в дальнейшем

свойства астроцитов [13]. Исследования показали, что выживаемость новых нейронов хотя бы в течение 4 нед и включение их в нейрональные сети уже дает положительный клинический эффект [17].

Таким образом, только эффекта различных митоге-нов, образующихся в результате повреждения мозга и стимулирующих нейрогенез, оказывается недостаточно для полноценного восстановления поля повреждения мозга, поскольку возникает необходимость в увеличении выживаемости вновь образованных клеток, а также их активной дифференциации и интеграции в нейрональные сети. В связи с чем в последние годы все большее значение имеют целевые задачи в ней-рореабилитации, создающие «обогащенную многостимульную среду» для усиления синтеза различных трофических факторов, необходимых для выживаемости нейронов. Второй путь возможного влияния на выживаемость нейронов - это внешнее введение, в виде лекарства, различных трофических факторов. В настоящее время проводятся многочисленные клинические испытания по внедрению в практику различных так называемых внешних факторов (excentric factors), например эритропоэтинов, различных трофических факторов, увеличивающих выживаемость нейрональных клеток.

В процессе регенерации ЦНС после острого повреждения вновь образованные нейроны и нейро-бласты пролиферируют и мигрируют в направлении ишемического повреждения вдоль кровеносных сосудов, которые обеспечивают трофическую поддержку. Как следствие этого взаимодействия, нейрогенез и неоваскуляризация при повреждении ЦНС представляют взаимозависимые процессы, которые объединяют общие медиаторы и сигналы. Показано, что неоваскуляризация в моделях церебральной ишемии на грызунах включает как *ангиогенез*(разрастание уже имеющихся сосудов), так и *васкулогенез* (диффе-ренцировка эндотелиальных прогенераторных клеток в эндотелиальной клетке, *in situ)*. Оба эти механизма быстро индуцируются после развития инсульта головного мозга. Анализ экспрессии генов на мышах показал увеличение проангиогенных генов уже в первый час ишемии, в то время как эндотелиальные клетки вокруг зоны инфаркта начинали пролифе-рировать в первые 12-24 ч. *Ангиогенез* приводит к увеличению плотности сосудов в периинфарктной зоне, которая заметна в первые 3 дня после ишеми-ческого повреждения и имеет в качестве результата сосудистую пролиферацию в течение более чем 21 дня после экспериментальной церебральной ишемии [17, 21]. Нейрогенез в ишемизированном головном мозге тесно связан с ангиогенезом. Вновь образованные сосуды обеспечивают «доставку» нейробла-стов подобно каркасу. Кроме того, активированные церебральные эндотелиальные клетки секретируют цитокины. Важно понимание временных этапов ней-ропластичности для внедрения в нейрореабилитаци-онную практику возможности выбора тех методов реабилитации,

которые оптимально соответствуют нейробиологическим и нейрохимическим изменениям, происходящим в ткани мозга.
Если процесс нейрогенеза и ангиогенеза начинается уже с первых часов и дней острого поражения, но клинические проявления данных процессов мы можем увидеть не ранее чем через 4 нед, то такие механизмы нейропластичности, как спрутинг и пру-нинг, клинически проявляются уже в первые часы и дни поражения.

Спрутинг, прунинг. В первые часы острой ишемии в зоне пенумбры, защищаясь от высвобождающихся возбуждающих нейротрансмиттеров, нейроны теряют аксоны и дендриты - это основной компенсаторный механизм, который ограничивает волны деполяризации в нейронах и способствует снижению метаболизма для их выживания в условиях резкого снижения энергообмена. Данный механизм нейропластичности называется дендритным или синаптическим*прунин-гом* (дегенерация, гибель аксонов и дендритов, резкое уменьшение количества синапсов), он сохраняет жизнеспособными тела нейронов. Данные синаптические перестройки являются в дальнейшем основой для ранних клинических проявлений уменьшения неврологического дефицита при улучшении и стабилизации кровоснабжения. Так как после первоначального уменьшения количества синапсов и аксонов начинается сложная вторичная положительная регуляция, которая происходит параллельно с увеличением регенерации аксонов, усилением их ветвления - спрутин-га - с одновременным увеличением контактов, связей между выжившими нейронами. Мы не останавливаемся на отдельных механизмах этих сложных процессов прунинга, спрутинга и синаптогенеза, которые рассматриваются как основные механизмы процесса ранней адаптации, но отметим, что этот период еще называют периодом *повышенной пластичности* и он является привлекательной мишенью для современной реабилитационной терапии. Аксоны и дендри-ты начинают реорганизацию по ободку инфарктной зоны, в этот период усиливаются регенеративные механизмы даже в отдаленных участках мозга, например на контролатеральной стороне повреждения. В клиническом эксперименте терапевтические подходы, направленные на повышение ремоделирования вокруг зон повреждения и стимулирования пластичности посредством применения эпоэтина бета или васкулярно-эндотолиального трофического фактора VEGF, показали высокую эффективность и уменьшение неврологического дефицита.
Однако часто наши ожидания от возможностей стимулирования нейропластичности не оправдываются клиническим улучшением, и многие авторы указывают на то, что в таких случаях низкий регенеративный потенциал ЦНС может быть связан с пролонгированной иммунной активацией после повреждения, стимулирующей в большей степени синтез глиальных клеток (астроглии, микроглии), чем нейрональных. Поэтому в настоящее время перед реабилитацией стоят вопросы не только о методах стимуляции нейропластичности, но и вопросы противодействия так называемым

маладаптивным направлениям нейропластичности, ограничивающим в том числе и моторное восстановление после повреждения [13, 17, 19].

Концепция избыточного восстановления и активации ранее не активных областей и проводящих путей в головном мозге (Redundancy recovery and unmasking) включает в себя обоснование и практическое подтверждение в исследованиях фактов, что после повреждения различные нейрональ-ные соединения, которые функционально не активны в отсутствие повреждения, могут реактивироваться. Данные механизмы нейропластичности - предполагаемые причины функционального смещения, расширения функций зон в коре таким образом, что пластичность кортикальных полей становится эффективней и функциональность зон расширяется [10, 15].

Эффект Diaschisis (временное выпадение функций нейронов) означает, что при травматизации зоны мозга дополнительно с данной зоной повреждения в патологический процесс вовлекается и удаленный участок мозга, хотя он непосредственно не поврежден. При дальнейшем течении процесса происходит восстановление функций данного участка. Механизм Diaschisis чаще всего проявляется при цереброваску-лярных событиях и травмах мозга [10].

Данные о нейрональной реорганизации после инсульта или другого травматического повреждения мозга ведут к разработке новых терапевтических стратегий в реабилитации. Исследования с использованием нейровизуализации, а также нейрофизиологических методов с целью идентификации изменений метаболической активности анатомических связей головного мозга с целью изучения постинсультной двигательной динамики показывают, что непервичные моторные зоны могут вносить существенный вклад в восстановление паретичных конечностей после инсульта.

Нейротрофические факторы. Нейротрофиче-ские факторы (BDNF, VEGF, NGF и др., цитокины, нейропептиды) в комбинации с их корреспондирующими антителами регулируют во время эмбрионального развития и в здоровом растущем организме дифференциацию, функциональную способность и выживаемость специфической популяции нейронов. Во время нейронального повреждения они играют значитеьную роль при регенерации синаптических связей (реактивный синаптогенз) и при различных событиях нейрональной пластичности. Концентрация нейротрофических факторов в ЦНС зависит при нормальных условиях преимущественно от активности нейронов и экспрессии управляющих генов. Физический тренинг стимулирует продукцию нейротрофинов в ЦНС [2, 4, 10].

Современные подходы в нейрореабилитации основаны на *концепции целевой реабилитации, улучшения повседневной активности и независимости пациента* через восстановление утраченных функций, активном вовлечении пациента в восстановительный процесс, его мотивации. Очень важно создание *полимодальной*

стимуляционной среды для пациента и формирование*интердисциплинарной команды специалистов, выполняющих единые задачи и цели,* выбор методов реабилитации в зависимости от временного периода заболевания и во взаимосвязи со знаниями о механизмах нейропластичности. Продолжаются многообещающие экспериментальные и клинические исследования, открывающие возможности внедрения новых знаний в реабилитационную практику.

28.4. ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Н.В. Сичинава, Ф.Е. Горбунов, М.Ю. Герасименко

Физиотерапия (от греч. *physis* - «природа», *therapeia* - «лечение») - наука, изучающая действие на организм человека природных и преформирован-ных физических факторов, применяемых с целью медицинской реабилитации, профилактики заболеваний, оздоровления.
Физиотерапия XXI в. - это сложные технологии, основанные на широком использовании последних достижений технического прогресса: компьютерных, информационных технологий, нанотехнологий и, что немаловажно, развитие доказательной физиотерапии, то есть обоснование эффективности методов физиотерапии с позиций доказательной медицины.

В основе использования рациональной дифференцированной физиотерапии лежит знание неспецифических сторон и специфичности действия физических факторов, а также оценка компенсаторно-приспособительных, резервных возможностей и реактивности организма, преемственности и строгой индивидуализации в лечении, включая применение адекватных для организма относительно небольших доз энергии, при этом учитывают этиопатогенез, клинические проявления, стадию заболевания, наличие сопутствующих заболеваний и возраст пациента.

В зависимости от целей лечения, показаний и противопоказаний применяют общее, местное и/или сегментарно-рефлекторное воздействие физических факторов.

Выделяют три основных подхода:

• патогенетический, направленный на активацию процессов саногенеза и восстановления утраченных функций;

• симптоматический, помогающий уменьшить проявления основного патологического процесса. Симптоматический подход включает в себя физические факторы, местом приложения которых является тот или иной «симптом» основного или сопутствующего заболевания. Эта группа, чаще всего, включает в себя известные и хорошо изученные методики, например дифференцированное применение СМТ на растянутые и спазмированные мышцы парализованных конечностей; внутриглоточная нервно-мышечная электростимуляция при нарушении глотания и электростимуляция области мочевого пузыря при расстройстве тазовых функций; теплолечение в виде аппликаций озокерита и другие;
• неотложный, обусловливающий коррекцию сопутствующих патологических процессов, возникающих остро (тромбофлебит, абсцесс, пролежни, ОРВИ, ангина и т.д.) или в виде обострений хронических процессов (хронические неспецифические заболевания легких, хронический панкреатит, заболевания суставов и т.д.).

Необходимо помнить, что при назначении физиотерапии часто возникает обострение, являющееся закономерной физиобальнеореакцией. Это обусловлено перестройкой адаптивных процессов в организме и развивается, как правило, на 3-5-й процедуре, реже на 7-8-й. Не следует отменять физиотерапию или прибегать к каким-либо симптоматическим мероприятиям. В норме физиобальнеореакция купируется в течение 1-2 дней, и после нее активнее идут процессы восстановления. В редких случаях, при интенсифицированном курсе лечения (нескольких факторов в один день, преимущественно рефлекторного или центрального воздействия), возможно развитие патологической физиобальнеореакции, что требует отмены процедур или снижения их интенсивности. Поэтому в остром периоде заболеваний необходимо назначение одного-двух щадящих низкоинтенсивных фактора, и только один из них может быть центрального действия, с ежедневным совместным осмотром невролога и физиотерапевта.

Физические факторы включают в реабилитационные и профилактические программы как можно раньше. Сроки назначения физиотерапии зависят от локализации, тяжести и характера поражения, общего состояния организма и функциональных резервов. При ряде неврологических заболеваний физические факторы применяются в качестве монотерапии уже в остром периоде заболевания. Так, больным с рефлекторными и корешковыми проявлениями дорсопа-тий при острых болях показаны криотерапия, массаж электростатическим полем, лекарственный электро-ультрафонофорез анестетиков (прокаина, лидокаина), ИТ. В остром периоде травматических, инфекцион-но-аллергических невропатий для уменьшения отека эффективно назначать низкочастотную магнитоте-рапию, а для купирования болевого синдрома, улучшения кровообращения и стимуляции репаративных процессов проводят процедуры УФО, УВЧ. С первых дней у больных с острым нарушением мозгового кровообращения широко применяют лечебную гимнастику: лечение положением, пассивную гимнастику, электромагнитное поле низкой частоты и интенсивности.

Перспективным в современной физиотерапии признано использование сочетанных и комбинированных методик, создание комплексных программ реабилитациии оздоровления.

Таблица 28.10. Физические факторы в неврологии

Метод и характеристика	Преимущественные клинические эффекты	Показания	Специфические противопоказания
Электролечение постоянными токами			
Гальванизация [непрерывный, низкого напряжения (30-80 В) и малой силы (до 50 мА)]	Улучшение кровообращения и лимфооттока, обменных процессов. Усиление репаративных процессов	Травмы и заболевания ЦНС и ПНС. Вегетативно-сосудистая дистония, неврастении	Повреждения кожных покровов в месте наложения электродов. Экзема, дерматит. Склонность к кровотечениям. Расстройства болевой и температурной чувствительности в местах наложения электродов. Острые воспалительные и гнойные процессы

Лекарственный электрофорез(возможно использование диадинамических токов, СМТ)	То же. Специфическое действие лекарственного вещества	То же	То же
Электролечение постоянными импульсными токами			
Электросон (транскраниальное воздействие токами прямоугольной формы)	Седативный при низких частотах (5-20 Гц). Тонизирующий (от 20-40 до 80-120 Гц)	Заболевания и поражения вегетативной нервной системы, астеноневротический синдром, мигрень, неврозы, гипоталамический синдром, вегетативные ганглиониты). Болевые синдромы при заболеваниях ЦНС и ПНС	Воспаление кожи лица. Заболевания глаз: общие воспалительные, близорукость выше 5 диоптрий, глаукома открытоугольная, катаракта. Склонность к кровотечениям. Наличие металла в тканях головного мозга, глаз, органов слуха. Эпилепсия. Истерический невроз. Индивидуальная непереносимость тока
Транскраниальная электроаналгезия - ТЭА (воздействие токами прямоугольной формы с переменной и постоянной скважностью)	Центральный аналгезирующий (частота свыше l000 Гц). Седативный (частота 200-300 Гц). Электротранквилизирующий (частота 800-900 Гц). Вегетостабилизи-рующий	Болевые синдромы с вегетативным компонентом (вегетативные ПНП, соляриты, симпаталгии, каузалгические и фантомные боли)	Повреждения кожных покровов в местах наложения электродов. Нарушение ритма сердца, наличие кардиостимулятора. Склонность к кровотечениям. Наличие металла в тканях головного мозга, глаз, органов слуха. Эпилепсия. Таламические боли. Закрытые ЧМТ. Киста арахноидальная. Индивидуальная непереносимость тока

Продолжение табл. 28.10

Метод и характеристика	**Преимущественные клинические эффекты**	**Показания**	**Специфические противопоказания**
Мезодиэнцефальная модуляция - модификация метода электросна и ТЭА, основанная на избирательном воздействии на срединные структуры головного мозга импульсным током различной частоты по лобно-затылочной методике	Стимуляция репаративных процессов. Антистрессорный. Обезболивающий	Неврозы, вегетативная дистония, СХУ, начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения	Повреждения кожных покровов в местах наложения электродов. Нарушение ритма сердца, наличие кардиостимулятора. Склонность к кровотечениям. Наличие металла в тканях головного мозга, глаз, органов слуха. Эпилепсия
Диадинамические токи (полусинусоидальной формы с задним фронтом, затянутым по экспоненте, с частотой 50 и 100 Гц, в различных сочетаниях)	Аналгезирующий. Сосудорасширяющий. Противовоспалительный. Нейромиостимули-рующий	Болевые синдромы при неврологических проявлениях дорсопатий, дорсалгиях, моно-, ПНП. Периферические парезы. Сопутствующие атеросклеротические изменения артерий конечностей	Острые состояния. Индивидуальная непереносимость тока. Повреждения кожных покровов в месте наложения электродов. Выраженные расстройства болевой и температурной чувствительности в местах наложения электродов. Тромбофлебит. Мочекаменная и желчнокаменная болезнь.

			Частые сосудистые кризы. Отеки дистальных отделов конечностей. Невринома. Склонность к кровотечениям
Электролечение переменными токами			
СМТ (синусоидальные токи частотой 5000 Гц, модулированные низкой частотой 10-150 Гц)	Аналгезирующий. Сосудорасширяющий. Трофостимулирующий. Противоотечный, венотонизирующий. Нейромиостимули- рующий	Болевые синдромы при рефлекторных, корешковых, симпаталгических проявлениях дорсопатий, моно-, ПНП (при острых состояниях - частота 100-150 Гц, хронических вялотекущих - 50-70 Гц). Заболевания вегетативной нервной системы с ангионейротрофическими расстройствами. Центральные и периферические парезы, в том числе мимических мышц и мышц глотки (частота - 75-100 Гц для скелетной мускулатуры, 30 Гц - гладкомышечной) Нарушения функций тазовых органов	Острые состояния. Индивидуальная непереносимость тока. Повреждения кожных покровов в месте наложения электродов. Выраженные расстройства болевой и температурной чувствительности в местах наложения электродов. Тромбофлебит. Мочекаменная и желчнокаменная болезнь. Частые сосудистые кризы. Нарушения сердечного ритма, наличие кардиостимулятора. Полная реакция перерождения, невринома (для электростимуляции)
Интерференционные токи - ИТ (низкочастотные колебания, образующиеся в тканях за счет интерференции двух токов звуковой частоты)	Аналгезирующий (90120 Гц). Сосудорасширяющий, спазмолитический (90100 Гц). Трофостимулирующий (50-70 Гц). Выраженный противо-отечный, венотонизирую-щий, лимфодренирующий (50-100 Гц). Вегетостимулирующий (90-100 Гц). Нейромиостимули-рующий (0-10, 25-50 Гц)	Острые, подострые болевые синдромы при рефлекторных, корешковых проявлениях дорсопатий, дорсалгий. Заболевания ЦНС, ПНС с вегетативно-трофическими проявлениями. Заболевания вегетативной нервной системы	Острый и подострый тромбофлебит. Свежие гемартрозы. Переломы с нефиксированными костными отломками. Склонность к кровотечениям. Наличие кардиостимулятора. Невринома (в случае электростимуляции)

Продолжение табл. 28.10

Метод и характеристика	Преимущественные клинические эффекты	Показания	Специфические противопоказания
Флюктуирующие токи - синусоидальные токи малой силы и низкого напряжения с беспорядочно меняющимися (от 200 до 2000 Гц) частотой и амплитудой	Противовоспалительный. Аналгезирующий (биполярный симметричный и асимметричный). Нейротрофический. Нейромиостимули-	Острые болевые синдромы при моно-, ПНП и невралгиях, каузалгия, фантомная боль. Параличи, парезы (в том числе мимических мышц, мышц глотки)	Не ранее 1 мес после ОНМК, ЧМТ. Болезнь Паркинсона. Травматический арахноидит с ликвородинамическими нарушениями. Тромбозы и эмболии. Нарастающая гематома. АГ. Склонность к кровотечениям

	рующий (биполярный несимметричный)		
Чрескожная электростимуляция (импульсные токи низкой и высокой частоты с небольшой длительностью стимула)	Аналгезирующий	Болевые синдромы при заболеваниях ПНС	Наличие кардиостимулятора. Тромбофлебит. Наличие металла в зоне воздействия
Высокочастотная электротерапия			
Дарсонвализация - импульсный быстро затухающий ток высокой (110 кГц) частоты, высокого (10-100 мВ) напряжения и малой силы	Спазмолитический и венотонический. Трофорегенераторный. Противозудный. Гипотензивный. Слабовыраженный обезболивающий	Заболевания ЦНС и ПНС с вегетативно-сосудистым компонентом, сенсорными нарушениями. Заболевания вегетативной нервной системы	Склонность к кровотечениям. Артериальная гипотензия. Повышенная чувствительность к ионизированному воздуху
Ультратонотерапия - переменный синусоидальный ток высокой (22-44 кГц) частоты и высокого (4-5 кВ) напряжения	Противовоспалительный. Спазмолитический и венотонический. Трофорегенераторный. Противозудный	Заболевания вегетативной нервной системы (мигрень, гипоталамический синдром, болезнь Рейно). Заболевания ЦНС (транзитор-ные ишемические атаки, дис-циркуляторная энцефалопатия степени, с 4-й недели после ОНМК по ишемическому типу), ПНС с вегетативно-сосудистыми, чувствительными нарушениями, симпаталгиями	Металл в области воздействия. Склонность к кровотечениям. Наличие гнойного процесса. Нарушения болевой и температурной чувствительности. Повышенная чувствительность к ионизированному воздуху
Индуктотермия - воздействие высокочастотным (13,56 МГц) ПеМП	Выраженный спазмолитический. Гипотензивный. Бактериостатический. Противовоспалительный. Стимуляция функций коры надпочечников	Воспалительные заболевания центральной и ПНС в стадии стабилизации симптоматики, раннем восстановительном периоде. Нейрогенные расстройства мочевого пузыря при травмах и заболеваниях спинного мозга	Нарушения поверхностной чувствительности. Наличие кардиостимуляторов и металлических предметов. Сирингомиелия. Выраженная артериальная гипотензия. Доброкачественные опухоли
УВЧ – воздействие электромагнитных колебаний ультравысокочастотного диапазона (40,68 мГц, в зарубежных аппаратах - 27,12 МГц)	Выраженный противовоспалительный и противоотечный. Бактериостатический. Трофостимулирующий. Сосудорасширяющий. Аналгезирующий. Стимуляция функций коры надпочечников	Воспалительные, сосудистые заболевания нервной системы, травмы спинного мозга и ПНС. Каузалгия, фантомные боли. Незаживающие раны, пролежни, трофические язвы	Нарушения поверхностной чувствительности. Наличие кардиостимуляторов. Склонность к кровотечениям. Выраженная артериальная гипотензия
СВЧ - микроволновая терапия (электромагнитное поле сверхвысокой частоты, или микроволновая терапия):	Противовоспалительный. Спазмолитический. Трофостимулирующий. Обезболивающий. Активация симпатико-адреналовой системы	Корешковые и симпаталгиче-ские проявления, хронический болевой синдром при дорсопа-тиях, дорсалгиях. Остаточные явления, последствия травматических	Наличие металлических и инородных тел в области воздействия. Отечность тканей в области воздействия. Склонность к кровотечениям. Нарушение сердечного ритма. Ишемическая болезнь сердца с

		и сосудистых заболеваний ЦНС и ПнС	частыми приступами стенокардии. Эпилепсия

Продолжение табл. 28.10

Метод и характеристика	**Преимущественные клинические эффекты**	**Показания**	**Специфические противопоказания**
• Сантиметровые магнитные волны (СМВ) - воздействие электромагнитными колебаниями частотой 2375 МГц; • Дециметровые магнитные волны (ДМВ) - электромагнитные колебания частотой 460 МГц			
Магнитотерапия			
Низкочастотная магнитотерапия (1040 мТл): • ПеМп - изменяется во времени по величине и направлению; • постоянное магнитное поле; • пульсирующее магнитное поле - изменяется во времени по величине	Противоотечный (ПеМП). Венотонизирующий. Гипотензивный. Усиливающий процессы резорбции (рассасывание гематом). Возбуждающий (ПеМП). Усиление тормозных процессов в ЦНС (постоянное магнитное поле). Обезболивающий. Миорелаксирующий. Ускоряющий процессы консолидации костной ткани	Заболевания вегетативной нервной системы (вегетативная дистония, мигрень, вегетативные ПНП, болезнь Рейно). Начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения, ОНМК, в том числе в острый период (ЭМП малой интенсивности). ЧМТ. Неврологические проявления дорсопатий с вегетативно-сосудистым и симпаталгическим компонентом, нарушением венозного и лимфатического оттока. Травматические и ишемиче-ские невропатии с вегетативным компонентом; незаживающие раны, язвы	Выраженная артериальная гипотензия. Гипоталамический синдром. Склонность к кровотечениям. Металл в области воздействия
Импульсная высокоинтенсивная магнитная терапия (0,4-1,4 Тл)	Нейромиостиму- лирующий. Обезболивающий	Центральные и периферические парезы (1,2-1,3 Тл). Болевые синдромы при неврологических проявлениях дорсопатий (0,6-0,8 Тл)	Металлические предметы (осколки) в области воздействия, если они могут оказаться на расстоянии менее 10 см от индукторов. Переломы костей до иммобилизации. Наличие кардиостимулятора. Нарушение сердечного ритма. Эпилепсия. Отрыв спинномозговых корешков или разрыв нерва. Выраженные признаки ишемии конечности при давности травмы менее 2 мес
Электрические поля			
Инфитатерапия - импульсное низкочастотное	Седативный. Гипотензивный. Трофостимулирующий. Легкий обезболивающий	Заболевания вегетативной нервной системы, ПНП с вегетативным компонентом	Стенокардия покоя

электрическое поле невысокого напряжения			
Импульсное низкочастотное электростатическое поле (ИНЭСП) - переменное электростатическое поле высокого напряжения, возникающее между руками врача и пациента	Обезболивающий. Антиспастический (детонизирующий). Лимфодренирующий выраженный. Стимулирующий регенерацию. Трофостимулирующий	Болевые синдромы при корешковых и рефлекторных проявлениях дорсопатий, травматических невропатиях. Заболевания и повреждения нервной системы, сопровождающиеся нарушениями трофики, венозного кровообращения и лимфатическими отеками, спастическими парезами	Тромбофлебит. Рожа. Электронные имплантируемые приборы (пейсмекеры и пр.). Индивидуальная непереносимость электростатического поля. Артериальная гипотензия

Продолжение табл. 28.10

Метод и характеристика	**Преимущественные клинические эффекты**	**Показания**	**Специфические противопоказания**
Светолечение			
Инфракрасное излучение - электромагнитный спектр оптического диапазона с длиной волны от 0,76 до 340 мкм	Улучшение микроциркуляции, обменных процессов. Спазмолитический. Стимулирующий регенераторно-репаративные процессы. Обезболивающий	Инфекционно-аллергические, травматические, спондилогенные невропатии. Рефлекторно-тонические синдромы дорсопатий, дорсалгии	Склонность к кровотечениям. Острые гнойно-воспалительные заболевания. Доброкачественные новообразования
УФ-излучение - часть оптического диапазона электромагнитных волн с длиной волны от 400 до 180 нм	Гипосенсибилизирующий. Противовоспалительный. Обезболивающий. Стимулирующий регенерацию поврежденных тканей. Бактерицидный	Повреждения и заболевания ПНС	Системная красная волчанка. Высокая чувствительность к УФ-лучам. Склонность к кровотечениям. Гипертиреоз. Генерализованный дерматит
Лазерное излучение - электромагнитное излучение (ЭМИ) оптических квантовых генераторов (лазеров). 1. Низкоинтенсивное лазерное излучение: красное излучение гелий-неонового (He-Ne) лазера с длиной волны 632,8 нм. Излучение полупроводниковых лазеров в красном (λ 610-670 нм) и инфракрасном диапазонах с длиной волны 810-890 нм. 2. Высокоинтенсивный лазер - длина волны 1064 нм, интенсивность излучения 1-3 кВ, плотность энергии до 15 000 Вт.см²	Аналгезирующий. Противовоспалительный. Противоотечный. Стимулирующий регенераторно-репаративные процессы. Улучшение микроциркуляции. Антитромботический. Иммунокорригирующий. Подавление гиперпластических процессов	Заболевания и повреждения ЦНС, в том числе ОНМК, ЧМТ; заболевания и травмы ПНС с преимущественными сосудистыми, вегетативными синдромами. Заболевания вегетативной нервной системы (вегетативная дистония с симпатико-адреналовыми кризами, мигрень). Болевые синдромы, в том числе при заболеваниях периферической нервной системы	Заболевания крови. Доброкачественные и злокачественные новообразования. Тиреотоксикоз
Ультразвук			

Высокочастотный ультразвук - высокочастотные (1620 кГц) механические звуковые колебания, **ультрафонофорез** - введение лекарственного вещества посредством ультразвука	Обезболивающий выраженный. Противовоспалительный. Стимулирующий регенераторно-репаративные процессы Дифиброзирующее и коллагенолитическое действие. Гипосенсибилизирующий. Сосудорасширяющий	Подострые, хронические болевые синдромы при неврологических проявлениях дорсопатий, травматических, ишемических невропатиях (включая невропатию лицевого нерва), невралгия тройничного нерва; рубцово-спаечные процессы. Травма спинного мозга	Нарушения сердечного ритма. Склонность к кровотечениям. Осложненная миопия, внутриглазное кровоизлияние, отслойка сетчатки. Сирингомиелия
Водолечение			
Гидротерапия			
Душ (циркулярный, игольчатый, дождевой, Шарко, веерный) - водолечебные процедуры, при которых на тело оказывают действие струи воды определенного давления и температуры	Тонизирующий (холодный, прохладный душ, душ среднего и высокого давления). Седативный, обезболивающий (теплый). Повышение интенсивности обменных процессов (контрастный, высокого давления)	Заболевания нервной системы с астеноневротическим, вегетативно-сосудистым синдромами, СХУ	Генерализованные формы хронических кожных заболеваний. Недостаточность кровообращения II-III степени. Склонность к кровотечениям

Продолжение табл. 28.10

Метод и характеристика	Преимущественные клинические эффекты	Показания	Специфические противопоказания
Подводный душ-массаж - водолечебная процедура, при которой тело больного, погруженного в ванну, массируют струей воды, подаваемой под давлением	Аналгезирующий. Спазмолитический. Тонизирующий. Улучшение крово- и лимфообращения	Неврологические проявления дорсопатий с болевыми, мышечно-тоническими синдромами; миелопатии. ПНП. Последствия травм ЦНС, ПНС с двигательными и вегетативно-трофическими нарушениями	Генерализованные формы хронических кожных заболеваний. Недостаточность кровообращения степени. Склонность к кровотечениям. Нарушения сердечного ритма. Острый тромбофлебит
Контрастные ванны	Тренировка адаптационно-приспособительных механизмов	Вегетативная дистония, астения, неврозы	Повышенная чувствительность к холоду. Заболевания органов дыхания, почек, суставов. Склонность к кровотечениям
Ароматические ванны			
Хвойные ванны	Седативный	Вегетативная дистония, неврозы	Непереносимость запаха хвои
Скипидарные ванны (желтый раствор, белая эмульсия)	Улучшение микроциркуляции. Стимулирующий трофические процессы и регенерацию тканей. Обезболивающий	Болевые синдромы при неврологических проявлениях дорсопатий с вегетативно-сосудистым компонентом. Дисметаболические и вегетативные ПНП	Хронический гломерулонефрит или пиелонефрит. Заболевания печени. Нарушения сердечного ритма. Склонность к коронарным и церебральным сосудистым

			спазмам. Повышенная чувствительность к скипидару. Рецидивирующий тромбофлебит. Тиреотоксикоз. Эпилепсия
Бальнеотерапия			
Сероводородные ванны - воды, содержащие сульфиды	Обезболивающий. Спазмолитический. Трофостимулирующий. Вегетостабилизирующий. Интенсификация метаболических процессов клеток мозга	Неврологические проявления дорсопатий с подострым болевым синдромом, статико-динамическими нарушениями. Травмы ПНС, спинного мозга, ЧМТ, их последствия в виде сосудистых проявлений. Последствия воспалительных заболеваний ЦНС	Бронхиальная астма. Гипертиреоз. Язвенная болезнь. Заболевания печени и почек с нарушением функций. Эпилепсия с частыми приступами. Доброкачественные опухоли. Выраженные нарушения функций тазовых органов. Слипчивый арахноидит
Кислородные ванны	Седативный. Вегетостабилизирующий. Регулирующий сосудистый тонус. Улучшающий окислительные процессы в тканях	Заболевания вегетативной нервной системы (вегетативная дистония, гипоталамический, астенический синдром, вегетативные ПНП). Преходящие нарушения мозгового и спинального кровообращения, ишемические инсульты (в реабилитационном периоде, последствия)	Тиреотоксикоз с высоким основным обменом. Недостаточность кровообращения II-III степени
Углекислые ванны (водные и сухие)	Вазодилатирующий, регулирующий сосудистый тонус, симпатико-тонический (ванны температурой 34-36 °С снижают АД, прохладные - повышают). Ускорение микроциркуляторных и метаболических процессов в тканях мозга. Торможение секреции альдостерона	Дисметаболические ПНП. ТИА, ишемический инсульт (реабилитация в раннем, позднем восстановительном периоде). Последствия ЧМТ (астенический, гипоталамический, вегетативно-сосудистый синдром)	Бронхоэктатическая болезнь. Нарушения сердечного ритма. Аневризма сердца и сосудов

Продолжение табл. 28.10

Метод и характеристика	**Преимущественные клинические эффекты**	**Показания**	**Специфические противопоказания**
Радоновые ванны(водные и суховоздушные)	Седативный. Обезболивающий. Венотонизирующий. Противовоспалительный. Симпатико-литический. Снижение активности щитовидной железы. Нормализация иммунного статуса. Нейростимулирующий	Неврологические проявления дорсопатий с затянувшимся болевым синдромом, симпаталгическими проявлениями. Травматические и инфекционно-аллергические невропатии, невралгии, вегетативные ПНП. Последствия травм и воспалительных заболеваний ЦНС в виде вегетативной дистонии, астенического,	Профессиональные контакты с ионизирующим излучением. Гипотиреоз. Гипофункция яичников нейроэндокринного генеза. Доброкачественные новообразования (за исключением мелких фибромиом). Эпилепсия

		гипоталамического синдромов	
Хлоридно-натриевые ванны	Трофорегенераторный. Улучшение микроциркуляции. Венотонизирующий. Легкий тонизирующий	Заболевания и травмы ЦНС, ПНС, их последствия с сопутствующим нарушением венозного кровообращения, артериальной гипотензией	Гипотиреоз. Рецидивирующий тромбофлебит
Йодобромные ванны	Седативный. Легкий обезболивающий	Заболевания и травмы ЦНС, ПНС, их последствия с проявлениями астении, при неинтенсивном болевом синдроме, сопутствующих эндокринных расстройствах, сердечно-сосудистых заболеваниях, воспалительных процессах	Тяжелые формы тиреотоксикоза. Гипофизарная форма ожирения. Подагра
Теплолечение			
Пелоидотерапия (применение лечебных грязей) Сочетанные методики: • гальваногрязелечение; • электрофорез грязевого отжима; • СМТ-грязелечение; • грязеиндуктотермия	Противовоспалительный. Рассасывающий (спайки, рубцы). Болеутоляющий. Трофико-регенераторный (включая нервную ткань). Улучшение нервно-мышечной проводимости. Спазмолитический. Биостимулирующий	Травмы и инфекционные заболевания ЦНС и ПНС, остаточные явления с двигательными нарушениями, нарушения функций тазовых органов, рубцово-спаечные процессы. Неврологические проявления дорсопатий с хроническими болевыми синдромами, двигательными нарушениями. Состояние после удаления грыжи МПД	Отрыв спинномозговых корешков или нерва. Подозрение на сохраняющуюся компрессию спинномозгового корешка или нерва. Выраженные признаки ишемии конечности при давности травмы более 2 мес. Сирингомиелия. БАС. Эпилепсия. Тиреотоксикоз. Обширные пролежни. Миомы, фибромиомы, кисты яичников. Нарушения ритма. Склонность к кровотечениям. Недостаточность кровообращения степени. Варикозное расширение вен. Кахексия. Индивидуальная непереносимость
Парафинолечение	Сосудорасширяющий. Спазмолитический. Регенераторный. Рассасывающий	Невралгии, травматические невропатии, ПНП. Центральные парезы при сосудистых заболеваниях ЦНС, ЧМТ	Те же, что и при пелоидотерапии
Озокеритолечение	Болеутоляющий. Спазмолитический. Противовоспалительный. Противозудный. Рассасывающий. Фибринолитический	Невралгии. Травмы периферических нервов и спинного мозга. ПНП вегетативные, токсические. Неврологические проявления дорсопатий (при стихании болевого синдрома)	Те же, что и при пелоидотерапии

Продолжение табл. 28.10

Метод и характеристика	**Преимущественные клинические эффекты**	**Показания**	**Специфические противопоказания**
Криотерапия			
Локальная криотерапия -	Выраженный аналгетический.	Острые травмы ЦНС и ПНС. Острые и подострые болевые синдромы, выраженные	Индивидуальная непереносимость холода.

охлаждение тканей (до 5-10 °С) посредством холодовых факторов различной природы (криопакеты, холодный воздух или азот)	Спазмолитический. Противоотечный. Гемостатический. Противовоспалительный. Трофстимулирующий	статико-динамические нарушения при неврологических проявлениях дорсопатий. Спастические парезы	Болезнь Рейно. Артериальная сосудистая недостаточность, облитерирующий эндартериит. Варикозная болезнь. Опоясывающий лишай. Серповидноклеточная анемия
Массаж и лечебная гимнастика			
Классический	Спазмолитический или тонизирующий. Улучшение кровообращения. Усиление метаболических процессов	Заболевания и повреждения ЦНС, ПНС, вегетативной нервной системы	Новообразования. Инфекционные и грибковые заболевания кожи, ногтей, повреждение и раздражение кожных покровов. Кровотечения и склонность к ним. Варикозное расширение вен, тромбозы, тромбофлебит. Атеросклероз периферических сосудов, облитерирующий эндартериит с трофическими нарушениями. Лимфангит, лимфаденит. Психозы с чрезмерным возбуждением
Сегментарный	Снижение возбудимости спинальных нейронов. Активизация нейронов спинного мозга		
Точечный	Аналгезирующий. Регуляция мышечного тонуса, вегетативных и нейроэндокринных функций		
Вибрационный	Сосудорасширяющий (20-50 Гц). Тонизирующий (100200 Гц)		
Вакуум-массаж	Аналгезирующий. Спазмолитический. Трофостимулирующий. Улучшение кровообращения. Противоотечный, лимфодренирующий		
Лечебная гимнастика (ЛГ): • групповая; • индивидуальная (пассивная, лечение положением, пропри-оцептивное проторение, активная); • ЛГ в зале; • ЛГ в бассейне; • механотерапия	Повышающий общий тонус организма, улучшающий функции нервной, сердечнососудистой, дыхательной и других систем (общеукрепляющее). Восстанавливающий нарушенные функции (специальные): • миостимулирующий; • миорелаксирующий; • трофостимулирую-щий; • улучшающий крово- и лимфообращение; • предупреждающий развитие контрактур, атрофий	Заболевания, повреждения ЦНС, ПНС с двигательными нарушениями (парезы, гипотрофии, атрофии, контрактуры, деформации). Болевые синдромы при неврологических проявлениях дорсопатий. Астения, неврозы. Вибрационная болезнь	Общее тяжелое состояние больного. Тахикардия в покое. Нарушения ритма сердца в сочетании с сердечно-сосудистой недостаточностью II-III степени. Опасность кровотечения. АГ выше 200/120 мм рт.ст. Ухудшение клинических проявлений заболевания в процессе занятий ЛФК. Частые приступы эпилепсии

Окончание табл. 28.10

Метод и характеристика	Преимущественные клинические эффекты	Показания	Специфические противопоказания
Тракционная терапия: • сухая тракция; • подводная горизонтальная; • подводная вертикальная	Обезболивающий. Спазмолитический. Декомпрессионный. Улучшающий кровообращение в пораженных сегментах	Острые и подострые проявления рефлекторных мышечно-тонических синдромов, компрессионных корешковых синдромов. Негрубые, медленно развивающиеся радикулоишемические синдромы, обусловленные действием компрессионно-механических факторов у больных с неизмененным или достаточно широким спинномозговым каналом. Псевдоспондилолистез (при «соскальзывании» вышележащего позвонка на расстояние, не превышающее трети величины тела)	Острейшая стадия спондилогенного заболевания. Рубцово-спаечный эпидурит, арахноидит. Нарушение кровообращения спинного мозга; синдром сдавления «конского хвоста» или спинного мозга. Истинный спондилолистез шейного отдела позвоночника любой степени (в поясничном отделе тракционная терапия возможна в состоянии кифозирования не выше I степени). Нестабильность позвоночника III-IV степени. Выраженный деформирующий спондилез и спондилоартроз, остеопороз. Секвестрированная грыжа МПД

При этом доказано потенцирование, взаимодополнение клинических эффектов каждого из физических факторов, нивелирование их нежелательных побочных реакций. Большое значение придают последовательности выполняемых процедур и соблюдению временных интервалов между ними, а также биоритмам пациента. Физиотерапевтические мероприятия должны быть направлены на нормализацию или восстановление биоритма, то есть возникновение ритма там, где он раньше был нарушен или отсутствовал. Для повышения функциональных возможностей и активизации репаративных процессов эффективнее назначать физические факторы в первой половине дня, в то время как для релаксации, уменьшения спастичности, снижения АД целесообразно использовать физиовоздействия в послеобеденное время. Биоритмологический подход приводит к появлению синхронизирующего эффекта. Как пример можно привести выбор временного фактора при электростимуляции кишечника или мочевого пузыря. При атонических состояниях максимального эффекта можно достигнуть в утренние часы, а при спастическом состоянии - в послеобеденное время. Неадекватная высокоинтенсивная физиотерапия может приводить к десинхронозу - перестройке суточных ритмов, вызванной несовпадением физиологических ритмов индивидуума с внешними влияниями времени (например, бессонница в ночное время и вялость в дневные часы). К сожалению, эти аспекты в большинстве своем не учитываются в повседневной практике, что нивелирует эффективность физиотерапии.

Современная физиотерапия располагает большим арсеналом физических факторов, многие из них применяются в неврологии, нейрохирургии, вертеброло-гии,

травматологии, санаторно-курортной практике неврологических заболеваний (табл. 28.10).

В табл. 28.11 приведены примеры эффективных комплексов (включающие физио-, бальнео-, пелои-до-, кинезитерапию), используемых на разных этапах реабилитации пациентов с заболеваниями нервной системы, включая санаторно-курортный. При назначении комплексов следует учитывать общие, а также специфические противопоказания к физическим факторам, входящим в комплексы.

Таблица 28.11. Комплексы мероприятий медицинской реабилитации при неврологических заболеваниях

Нозология	Комплекс (количество процедур - 10)	Доминирующие показания
ЦВЗ		
Начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения	ИТ на шейно-воротниковую область, общие радоновые ванны, ЛГ, массаж	Недостаточность кровообращения, сопутствующие дегенеративные заболевания позвоночника
	Электрофорез-СМТ диметилоксобутилфосфонилдиметилата (или в сочетании с аминофиллином) на шейно-воротниковую область, общие или суховоздушные радоновые ванны, массаж воротниковой области	Недостаточность кровообращения преимущественно в ВБС, сопутствующие дегенеративные заболевания позвоночника и АГ не выше II степени

Продолжение табл. 28.11

Нозология	Комплекс (количество процедур - 10)	Доминирующие показания
	Электросон 10 Гц по глазнично-сосцевидной методике, сероводородные ванны, ЛГ	Недостаточность кровообращения в каротидной системе, атеросклероз
	ДМВ или низкочастотные магнитные поля, йодобромные ванны, подводный душ-массаж, ЛГ	Недостаточность кровообращения в каротидной системе и атеросклероз при сопутствующей астении
Острое нарушение мозгового кровообращения	Лечение положением, ЛГ, классический массаж паретичных конечностей, нейромышечная стимуляция низкочастотным импульсным током дистальных отделов паретичной руки, механостимуляция опорных точек стоп в режиме циклограммы стопы	ОНМК по ишемическому типу (со 2-х суток) при тяжелом течении и отсутствии признаков нарастающего дефицита
	Лечение положением, ЛГ, классический массаж паретичных конечностей, нейромышечная стимуляция низкочастотным импульсным током дистальных отделов паретичной руки, механостимуляция опорных точек стоп в режиме циклограммы стопы, вертикализация (на поворотном столе), нейростимуляция дистальных отделов паретичной ноги, тренировка на циклических тренажерах	ОНМК по ишемическому типу (острый период) при исключении флеботромбозов и стабильности основных физиологических параметров
	Транскраниальная низкочастотная, низкоинтенсивная магнитотерапия, лечение положением, ЛФК	ОНМК по ишемическому типу, начиная с 3-х суток при стабильности основных физиологических параметров
	Механотерапия с использованием роботизированных биомеханических тренажеров для верхней конечности, функциональная программируемая электростимуляция, аппаратный массаж мыщц паретичной верхней конечности ИНЭСП	ОНМК по ишемическому типу, острый период, ранний, поздний восстановительный период*
	Локальная криотерапия паретичных конечностей, транскраниальная сочетанная магнитоэлектротерапия, функциональный тренинг верхней конечности, ЛГ	Ранний восстановительный период (с 4-й недели) ОНМК по ишемическому типу, поздний восстановительный период, период остаточных явлений*

	Эндоназальный электрофорез-СМТ мексидола, дарсонвализация паретичных конечностей, жемчужные ванны, массаж, механотерапия, ЛГ	Ранний, поздний восстановительный период ОНМК с нарушением двигательных и высших корковых функций*
	Низкоинтенсивная лазеротерапия на область проекции общих сонных артерий и рефлекторные зоны, аппаратный массаж ИНЭСП шейно-воротниковой области, нейромышечная электроартикулярная стимуляция (внутриглоточная и поверхностная от аппарата Вокастим), ЛГ	ОНМК по ишемическому типу, начиная с 3-4-й недели, при наличии бульбарных и речевых нарушений
	Надартериальная лазеротерапия и транскраниальная электротерапия СМТ, ЛГ индивидуально с методистом, массаж паретичных конечностей, суховоздушные углекислые ванны	Ишемический и геморрагический инсульт с нарушением двигательных и высших корковых функций. Ранний и поздний восстановительный период*
	Битемпорально - УВЧ-терапия (27,12 МГц), ЛГ, массаж	Ранний и поздний восстановительный период ишемического инсульта, развившегося на фоне артериальной гипертензии
	Премедикация пирацетамом, электросон 10 Гц, СУВ, ЛГ	Ишемический инсульт, преимущественно с КН, ранний, поздний восстановительный период*
	Сочетанная магнитолазеротерапия: трансцеребрально (в проекцию очага поражения) низкочастотное переменное магнитное поле, через 15-20 мин лазеротерапия в проекцию сонной или позвоночной артерии, кинезитерапия, массаж паретичных конечностей	Ишемические и мелкоочаговые геморрагические инсульты с двигательным дефицитом легкой и средней степени, цефалгии сосудистого генеза, когнитивные нарушения. При двигательном дефиците тяжелой степени в данный комплекс включают периартикулярную ЛТ и НчПеМП на шейно-воротниковую область. Ранний и поздний восстановительный период*

Продолжение табл. 28.11

Нозология	**Комплекс (количество процедур - 10)**	**Доминирующие показания**
	ЛГ по тренирующему варианту, терренкур, электрофорез-СМТ раствора аминофиллина на шейно-грудной отдел позвоночника, хлоридно-натриевые бромные ванны в чередовании (через день) с подводным душем-массажем	Транзиторные ишемические приступы и малые инсульты в каротидном бассейне
	ЛГ в зале и индивидуально, массаж паретичных конечностей, надартериальная лазеротерапия, СМТ-электростимуляция или высокоинтенсивная магнитостимуляция с воздействием на паре-тичные группы мышц, кислородные ванны	Ишемические инсульты с преимущественными двигательными нарушениями. Ранний и поздний восстановительный период*
Хроническая ишемия головного мозга	Транскраниальная ИТ-терапия (лобно-затылочная локализация электродов) и надартериальная ЛТ, йодобромные или кислородные ванны, ЛГ	Различные формы дисциркуляторной энцефалопатии (гипертоническая, атеросклеро-тическая, посттравматическая), в том числе в сочетании с ранее перенесенным инсультом, явлениями умеренно выраженной церебральной венозной дисциркуляции, церебрасте-нией*
	Электросон (частота 5-20 Гц), надартериальная ЛТ, СУВ, ЛГ	Дисциркуляторная энцефалопатия, в том числе в сочетании с мелкоочаговым ишеми-ческим или геморрагическим поражением, верифицированным КТ/МРТ, с явлениями гиперсимпатикотонии и метеопатическими реакциями, без выраженного поражения магистральных артерий головы*
Воспалительные заболевания		
Арахноидит (лептоменингит)	Электрофорез гиалуронидазы по Бургиньону, электрофорез прокаина эндоназально через день, УФО на воротниковую область	В подострой стадии заболевания, при головных болях

	Чередование радоновых ванн и грязевых аппликаций на воротниковую область через день, ЛГ, массаж	В стадии стойкой ремиссии, без ликвородинамических нарушений преимущественно при конвекситальной локализации
Энцефалиты, менингоэнце-фалиты, энцефаломиелиты	Электрополе УВЧ битемпорально, электрофорез-СМТ никотиновой кислоты, общие радоновые ванны	В позднем восстановительном периоде при психовегетативных нарушениях
СГБ	Индуктотермия продольно по позвоночнику, дарсонвализация конечностей	В стадии стабилизации симптомов
	Электрофорез прокаина и йода, 2-4-камерные ванны, ЛГ, массаж	В раннем восстановительном периоде при болях
	Электрополе УВЧ, высокоинтенсивная магнито-стимуляция, массаж, сероводородные ванны, ЛГ. УЗ, высокоинтенсивная магнитостимуляция или многоканальная электростимуляция, грязевые аппликации, ЛГ	В позднем восстановительном периоде при последствиях с двигательными расстройствами. Возможно применение комплексов при последствиях энцефалитов, менингоэнцефалитов, лептоменингитов, особенно при двигательных нарушениях
	ИТ, подводный душ-массаж, скипидарные ванны. Электрофорез аминофиллина, ЛТ, общие сероводородные ванны	В позднем восстановительном периоде при последствиях с вегетативно-трофическими нарушениями
Опоясывающий лишай	УФО, ЛТ на область высыпаний	В остром периоде при нормализации температуры тела
	УЗ или фонофорез гидрокортизона в зоне проекции болей, ПеМП сегментарно и по ходу пораженных нервных стволов	При болях в стадии разрешения
	Электрофорез-СМТ ганглерона, ТЭА или электросон 100 Гц, общие радоновые ванны	При длительных постгерпетических невралгиях

Продолжение табл. 28.11

Нозология	**Комплекс (количество процедур - 10)**	**Доминирующие показания**
Травмы ЦНС и ПНС		
ЧМТ	Премедикация глицином, импульсные токи по методике электросна, общие водные или суховоздушные радоновые ванны	Восстановительный и резидуальный период сотрясения и ушиба головного мозга легкой степени, травматическая энцефалопатия, последствия краниоцервикальных травм с психовегетативным синдромом, нарушениями сна
	ИТ паравертебрально на шейный отдел позвоночника, общие йодобромные ванны, ЛГ, массаж	Последствия краниоцервикальных травм с сопутствующей дорсопатией, АГ, астеническим синдромом
	ДМВ на область проекции травмы, электрофорез йода, СМТ-стимуляция или магнитостиму-ляция антагонистов паретичных мышц, аппликации пелоидов на пораженные конечности, ЛГ (кинезитерапия)	Последствия ЧМТ с двигательными нарушениями
	Эндоназальный электрофорез тиамина, ПеМП на область синокаротидных зон или паравертебрально на шейный отдел позвоночника, циркулярный, восходящий душ, ЛГ	Проявления вегетативной дисфункции
Травма спинного мозга	Индуктотермия, электрофорез йода, массаж, ЛГ	В подостром периоде травмы спинного мозга (стимуляция восстановительных процессов)
	Электрофорез-СМТ аминофиллина, УЗ паравертебрально на уровне пораженных сегментов, общие сероводородные ванны, ЛГ, массаж паретичных мышц	При спастических и вегетативно-сосудистых расстройствах в резидуальном периоде травмы
	Грязевые аппликации, магнитостимуляция, функциональная стимуляция, массаж (классический или подводный), ЛГ	При вялых парезах и параличах

	ДМВ в надлобковой области, диадинамические токи и СМТ в стимуляционном режиме или электрофорез атропина по поперечной методике, аппликации грязи, прямокишечные тампоны	Нарушения функций тазовых органов по гиперрефлекторному типу
	Диадинамические токи и СМТ по стимулирующей методике, электрофорез неостигмина метилсульфата, пилокарпина по поперечной методике, грязевые аппликации на очаг поражения, прямокишечные тампоны	Нарушения функций тазовых органов по гипорефлекторному типу
Травмы периферических нервов	Импульсный УЗ, высокоинтенсивная магнито-стимуляция, грязевые аппликации, массаж, ЛГ	Травматические плечевые плексопатии, мононевропатии в сроки от 1 мес до 1 года. Состояние после оперативного вмешательства (в сроки от 2 до 18 мес после операции) при отсутствии ишемии конечности**. Туннельные синдромы нервов конечностей
	Сочетанное применение электростимуляции интерференционными токами, грязевые аппликации, массаж, ЛГ, механотерапия	Травматические плечевые плексопатии, мононевропатии, состояния после оперативного вмешательства в сроки от 2 до l8 мес при болевом синдроме или ишемии пораженной конечности*
	Сочетанное применение импульсного электрополя УВЧ, магнитостимуляция, массаж, ЛГ	Травматические плечевые плексопатии, мононевропатии в сроки от 1 мес до 1 года при ишемии конечности и КРБС I типа
	Инфракрасная лазеротерапия, грязевые аппликации, массаж, ЛГ	Травмы нервов и состояния после оперативного вмешательства в ранние сроки (до 2 мес после травмы или операции) при умеренно выраженном болевом синдроме и склонности к гиперкоагуляции
	СМВ, электрофорез йода (гиалуронидазы), местные сероводородные ванны (или грязевые аппликации), ЛГ	Травматические плексопатии, мононевропатии нервов конечностей, состояния после оперативного вмешательства при рубцовых изменениях**

Продолжение табл. 28.11

Нозология	**Комплекс (количество процедур - 10)**	**Доминирующие показания**
	Электрофорез ганглерона, лазеротерапия, общие радоновые ванны	При сопутствующих каузалгиях при травме нерва или оперативного вмешательства**
	Сочетанное воздействие электрофореза-СМТ никотиновой кислоты и УЗ, грязевые аппликации, ЛГ, массаж	Травматические невропатии конечностей после оперативного вмешательства в восстановительном периоде
Периферические невропатии		
Спондилогенные невропатии	Криотерапия, ИНЭСП, ЛГ	Рефлекторные, корешковые синдромы при дорсопатии в острой и подострой стадии
	ИТ паравертебрально на шейный отдел позвоночника, вакуумный массаж, общие водные или суховоздушные радоновые ванны, ЛГ	Рефлекторные, корешковые синдромы при дорсопатии шейного отдела в подострой стадии и стадии неполной ремиссии
	Фонофорез ганглерона в проекцию шейных симпатических узлов или паравертебрально на шейно-воротниковую область, скипидарные ванны, ЛГ	Задний шейный симпатический синдром, рефлекторные нейродистрофические и ней-роваскулярные синдромы плечевого пояса и рук
	УЗ, световаккумная импульсная терапия (или ЛТ), общие йодобромные ванны, ЛГ	Рефлекторные синдромы дорсопатии шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов, дорсалгии в острой и подострой стадиях
	Импульсный УЗ, ТЭА, сероводородные ванны, ЛГ	Рефлекторные синдромы при дорсопатии пояснично-крестцового отдела, радикуло-патии в стадии затянувшегося обострения, неполной ремиссии со статико-динамически-ми нарушениями; в позднем периоде реабилитации после декомпрессионных операций

	Криотерапия пояснично-крестцового отдела, фонофорез лидокаина, тракция пояснично-крестцового отдела в минеральных ваннах, ЛГ	Болевые синдромы при корешковых и рефлекторных проявлениях дорсопатий в подострой стадии; состояние после декомпрессионных операций (общие йодобромные ванны)
	Сочетанное применение УЗ и ДМВ на пояснич-но-крестцовый отдел, тракция пояснично-крест-цового отдела, ЛГ	Болевые синдромы с вегетативным компонентом в стадии затянувшегося обострения при радикулопатиях
	Крио-ИТ на сегментарную область, ароматические ванны, ЛГ, массаж	Рефлекторные болевые синдромы в подо-строй стадии при шейной и пояснично-крест-цовой локализации
	Электрополя УВЧ на сегментарную область, грязевые аппликации, магнитостимуляция, ЛГ	Периферические парезы при радикулопатиях, радикулоишемиях, радикуломиелоишемиях после оперативного лечения или при отказе больного от операции в сроки до 2 лет после развития симптоматики
	ИТ, подводный душ-массаж, магнитостимуляция паретичных мышц, ЛГ	То же
	Криомассаж, фонофорез гиалуронидазы, скипидарные или сероводородные ванны, ЛГ	Кокцигодиния. Постламинэктомический синдром с проявлениями перидурального и перирадикулярного фиброза
	Криомассаж (или воздушная криотерапия), УЗ, общие радоновые ванны, ЛГ, массаж	Затяжные болевые синдромы при sпонди-логенных невропатиях, в том числе после хирургической декомпрессии, с сопутствующей недостаточностью венозного кровообращения, тендинозами
Невропатия лицевого нерва (ишемического, инфекцион-но-аллергического, травматического генеза)	Последовательное применение ИТ, инфракрасной лазеротерапии,электростимуляции	При невропатиях без признаков гиперестезии и АГ
	УФО, фонофорез гидрокортизона	Ранний восстановительный период
	Электрофорез аминофиллина на область проекции шейных симпатических узлов и воротниковую область	Предпочтителен при ишемической невропатии
	Инфракрасная лазеротерапия, криомассаж, ЛГ	Во всех стадиях, включая контрактуры мимических мышц

Окончание табл. 28.11

Нозология	Комплекс (количество процедур - 10)	Доминирующие показания
	Грязевые аппликации на воротниковую зону	При электродиагностических признаках контрактуры мимических мышц
Невралгия тройничного нерва	Электрофорез прокаина, ЛТ ЧЭС на болевые точки и триггерные зоны, УФО	При тригеминальных болях
	Ультрафонофорез ганглерона на шейно-ворот-никовую область и область проекции симпатических узлов, ЛТ, радоновые ванны	При сопутствующей дорсопатии шейного отдела, симпаталгиях
	УЗ, грязевые аппликации, массаж	При хронических лицевых болях
Заболевания вегетативной нервной системы		
Вегетативная дистония	Низкочастотные магнитные поля, электрофорез ганглерона, хлоридно-натриевые ванны, массаж	При гипертоническом типе
	ТЭА по лобно-затылочной методике, общие радоновые ванны, ЛГ	То же
	Лазеропунктура, электрофорез препаратов кальция, подводный душ-массаж	То же
	Электросон 10 Гц, душ Шарко или циркулярный, ЛГ	То же
Мигрень	СМТ на область проекции шейных симпатических узлов или паравертебрально на уровне шейно-верхнегрудных сегментов позвоночника, ЭП УВЧ на воротниковую зону, жемчужные или радоновые ванны	Вазоспастическая форма, в межприступном периоде
	Инфракрасное лазерное излучение на область проекции шейных симпатических узлов или паравертебрально на уровне шейно-верхнегруд-ных сегментов позвоночника, электрофорез-СМТ ганглерона (или дарсонвализация	То же

	головы и воротниковой области), общие йодобромные ванны	
	Электрофорез препаратов кальция, циркулярный душ, контрастные ванны	Вазодилатационная форма
	Эндоназальный электрофорез тиамина, общее УФО или облучение воротниковой области, углекислые ванны, ЛГ	То же
Вегетативные ПНП	ПеМП паравертебрально на шейно-грудной отдел и симпатические узлы, электрофорез никотиновой кислоты, массаж, ЛГ	При инфекционно-токсических формах, вибрационной болезни с повышенным сосудистым тонусом
	Интерференционные токи сегментарно-реф-лекторно и местно, сероводородные ванны, массаж, ЛГ	Инфекционно-токсические, дисметаболиче-ские
	Интерференционные токи, желтые скипидарные ванны, ЛГ	Диабетические ПНП с болевым синдромом
	Инфитатерапия сегментарно и конечности, общие йодобромные ванны, ЛГ	Диабетические ПНП с вегетативно-трофическими проявлениями при неинтенсивном болевом синдроме
	Фонофорез метамизола натрия на сегментарно-рефлекторную область, сероводородные или скипидарные ванны	При сопутствующем поражении опорно-двигательного аппарата
	Электрофорез-СМТ ганглерона, грязевые аппликации на сегментарную область и конечности, массаж	При симпатикотонии

* Специфические противопоказания при цереброваскулярных заболеваниях: наличие клинико-инструментальных признаков внутричерепной гипертензии и выраженной гидроцефалии, а также менингеальных симптомов, пароксизмальных нарушений сознания, грубых расстройств ориентации, восприятия и речи, частые эпилептические приступы, наличие сформировавшейся постинсультной кисты в месте воздействия.

** При отсутствии контрактур и грубых рубцовых изменений, при наличии признаков обратного развития неврологического дефицита или признаков реиннервации мышц.

Список литературы

1. Авдюнина И.А., Черникова Л.А., Селиванов В.В. и др. Функионально направленная реабилитация при ней-рогенной дисфункции // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2008. № 5. С. 23-27.

2. Акунц Н.Г. Эффективность сочетанного применения магнитолазера с системой «Детензор» в восстановительной терапии больных дискогенной поясничной радикулопатией // Вестник восстановительной медицины. 2008. № 5. С. 80-83.

3. Афошин С.А., Герасименко М.Ю. Физиотерапевтическое лечение в нейрореабилитации больных, перенесших инсульт // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2013. № 3. С. 51

4. Белова А.Н., Щепетова О.Н. Руководство по реабилитации больных с двигательными нарушениями. Т. 2. М., 1999. 647 с.

5. Васильева Ю.А., Сичинава Н.В., Стяжкина Е.М. и др. Стабилотренинг в комплексном лечении больных артериальной гипертонией с дисциркуляторной энцефалопатией // Вестник восстановительной медицины. 2013. № 1. С. 14-17.

6. Василенко А.М., Рявкин С.Ю., Черныш И.М., Гуров А.А. Динамическая электронейростимуляция как вариант персонализированной активационной электротерапии // Вестник восстановительной медицины. 2013. № 3. С. 26-31.

7. Герасименко М.Ю. Основные особенности и отличия технологического процесса физиотерапии в медицинской реабилитации // Вестник восстановительной медицины. 2013. № 5. С. 9-14.

8. Горбунов Ф.Е., Сичинава Н.В., Выговская С.Н. и др. Возможности комплексной физиобальнеотерапии при недостаточности кровообращения в вертебрально-базилярной системе // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2011. № 4. С. 3-7.

9. Горбунов Ф.Е., Пенионжкевич Д.Ю., Котенко Е.П. Применение пелоидотерапии на этапе ранней реабилитации больных с церебральным ишемическим инсультом // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2010. № 1. С. 3-6.

10. Горбунов Ф.Е., Пенионжкевич Д.Ю. Новые технологии нейрореабилитации нейрометаболической терапии при цереброваскулярных заболеваниях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 7. № 7. С. 19-22.

11. Гумарова Л.Ш., Бодрова Р.А. Современные технологии физической реабилитации пациентов с травмой спинного мозга // Вестник восстановительной медицины. 2014. № 2. С. 2-7.

12. Гурленя А.М., Багель Г.Е. Физиотерапия и курортология нервных болезней. Минск, 1989. 397 с.

13. Даминов В.Д., Зимина Е.В., Уварова О.А., Кузнецов А.Н. Сочетанное применение функциональной стимуляции и роботизированной реконструкции ходьбы у больных в остром периоде ишемического инсульта // Вестник восстановительной медицины. 2010. № 5. С. 52-54.

14. Даминов В.Д., Рыбалко Н.В., Горохова И.Г. и др. Реабилитация больных в остром периоде ишемическо-го инсульта с применением роботизированной системы «Erigo» // Вестник восстановительной медицины. 2008. № 6. С. 50-53.

15. Доценко В.И., Куренков А.Л., Кочетков А.В. Теоретическое обоснование и практическое использование технологии функциональной программируемой электростимуляции в ходьбе неврологических больных // Вестник восстановительной медицины. 2012. № 2. С. 21-28.

16. Ежов В.В., Андрияшек Ю.И. Физиотерапия для врачей общей практики: руководство для врачей. Симферополь; Ялта, 2005. 400 с.

17. Забелина Е.И., Васильев П.П., Портнов В.В. Подводное горизонтальное вытяжение: современные аспекты применения у больных остеохондрозом пояснично-крестцового

отдела позвоночника // «Кремлевская медицина». Клинический вестник. 1999. № 3. С. 22-25.

18. Зиняков Н.Т. Влияние общей аэрокриотерапии на клинико-нейрофизиологические показатели у больных с шейными компрессионными радикулопатиями // Физиотерапия Бальнеология Реабилитация. 2009. № 1. С. 22-25.

19. Исаев С.В. Трансцеребральное сочетанное применение СМТ и ПеМП низкой частоты при лечении больных ОНМК в раннем периоде реабилитации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. 22 с.

20. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М: МЕД-пресс-информ, 2008. 560 с.

21. Кескин А.В., Лядов К.В., Агасаров Л.Г. Оригинальный способ транскраниальной электростимуляции в лечении больных с дорсопатией // Вестник новых медицинских технологий. 2011. № 3. С. 204206.

22. Кончугова Т.В., Орехова Э.М., Кульчицкая Д.Б. «Основные достижения и направления развития аппаратной физиотерапии» // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2013. № 1. С. 26-31.

23. Кочетков А.В. Лечебные физические факторы на этапе ранней реабилитации больных церебральным инсультом: Автореф. дис. . д-ра мед. наук. М., 1998. 36 с.

24. Кочетков А.В., Москвин С.В., Корнеев А.Н. Лазерная терапия в неврологии // Сер. основы лазерной терапии. М.: Триада, 2012. 359 с.

25. Кузнецов О.Ф., Кочетков А.В., Гальперин В.Е., Кочунева О. Оптимизация программы реабилитации больных с поясничными дорсопатиями с использованием подводного вертикального вытяжения позвоночника // Вестник восстановительной медицины. 2003. № 3. С. 47-51.

26. Кучейник С.Г., Кубалова М.Н. Последовательное применение криотерапии и электрофореза синусоидальными модулированными токами никотиновой кислоты при лечении больных остеохондрозом шейного отдела позвоночника // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 1998. № 2. С. 23-25.

27. Марков Д.В., Русенко Н.И., Иноземцева Е.С. Низкочастотное электростатическое поле в лечении больных с диабетической полиневропатией нижних конечностей // Вопросы физиотерапии, курортологии и лечебной физкультуры. 2007. № 4. С. 41-43.

28. Масловская С.Г., Горбунов Ф.Е., Гусарова С.Г. и др. Криомассаж и форез лекарственных веществ в терапии больных с дегенеративным заболеванием позвоночника после декомпрессионных операций на пояснично-крестцовом уровне // Журнал вопросы курортологии. Физиотерапии и ЛФК. 2008. № 2. С. 6-10.

29. Мирютова Н.Ф., Левицкий Е.Ф., Абдулкина Н.Г. Электромагнитные и механические колебания в терапии миофасциальных болей // Вопросы курортологии, физиотерапии и леч. физ. культ. 2000. № 1. С. 14-17.

30. Мирютова Н.Ф. Физиотерапия дискогенных неврологических синдромов. Т., 2010. 240 с.

31. Михайличенко П.П. Основы вакуум-терапии. Теория и практика: практическое пособие для врачей. М.-СПб.: Сова, 2005. 318 с.

32. Найдин В.Л. Лечение остеохондроза позвоночника с помощью лекарственного электрофореза карипази-ма // Нелекарственная медицина 2005. № 1. С. 23-24.

33. Общая и локальная воздушная криотерапия / под. ред. В.В. Портнова. М., 2005. 36 с.

34. Олефиренко В.Т. Водотеплолечение. 3-е изд. М., 1986. 287 с.

35. Орехова Э.М., Миненков А.А., Портнов В.В. и др. Применение системы «Хивамат-200» в клинической практике: пособие для врачей. М., 2002. 16 с.

36. Оржешковский В.В., Самосюк И.З., Оржеш-ковский Вас.В. Энциклопедический словарь терминов, употребляемых в физиотерапии. К., 2004. 352 с.

37. Пенионжкевич Д.Ю. Новый метод восстановительного лечения больных с нарушениями церебрального метаболизма электрофорезом мексидола // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. М.: Изд-во РАМН, 2006. С.62-69.

38. Пенионжкевич Д.Ю., Перегончая О.В. Интра-назальный электрофорез с нейротропным препаратом, как перспективный метод восстановительного лечения больных с ЦВЗ // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. М., 2009. № 3. С. 2-9.

39. Пенионжкевич Д.Ю. Димефосфон-электрофорез СМТ в комплексе с радоновыми ваннами в восстановительном лечении больных с неврологическими проявлениями дорсопатий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2004. 19 с.

40. Пирогова С.В. Оценка эффективности и клини-ко-организационное обоснование использования новых технологий физиотерапии больных с дорсопатиями пояснично-крестцового отдела позвоночника: автореф. дис. . канд. мед. наук. СПб., 2008. 18 с.

41. Попелянский Я.Ю. Вертеброгенные заболевания нервной системы. Вертебральные синдромы шейного остеохондроза. Казань, 1981. 367 с.

42. Пономаренко Г.Н. Физические методы лечения: Справочник. СПб., 2006. 335 с.

43. Пономаренко Г.Н. Основы доказательной физиотерапии. Киев, 2005. 336 с.

44. Разумов А.Н., Оранский И.Е. Природные лечебные факторы и биологические ритмы в восстановительной хрономедицине. М.: Медицина, 2004. 296 с.

45. Сидякина И.В. Совершенствование системы реабилитационных программв остейшем и остром периодах тяжелого церебрального ишемического инсульта: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2012. 51 с.

46. Сичинава Н.В., Горбунов Ф.Е., Айвазян Т.А., Кончугова Т.В. Роль транскраниальной электротерапии в комплексной терапии вертеброгенного болевого синдрома пояснично-крестцовой локализации // Клиническая неврология. 2011. № 1. С. 35-40.

47. Смирнова С.Н., Захарова И.А., Филатова Е.В., Герасименко М.Ю. Флюктуаризация как метод восстановления функционального состояния нервно-мышечного аппарата // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2011. № 3. С. 44-47.

48. Стрелкова Н.И. Физические методы лечения в неврологии. М., 1983. 271 с.

49. Стяжкина Е.М., Сичинава Н.В., Гуркина М.В. и др. Координационная гимнастика у больных с вертеброген-ным болевым синдромом после декомпрессионных операций на пояснично-крестцовом уровне позвоночника // Лечебная физкультура и спортивная медицина. - 2013. Т. 111. № 3. С. 28-35.

50. Техника и методики физиотерапевтических процедур: справочник / под ред. В.М. Боголюбова. М., 2006. 403 с.

51. Улащик В.С., Лукомский И.В. Общая физиотерапия. Минск, 2003. 511 с.

52. Ушаков А.А. Практическая физиотерапия. М., 2009. 608 с.

53. Физиотерапия: национальное руководство / под ред. Г.Н. Пономоренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 864 с.
54. Физиотерапия. Классический курс / под ред. С. Портера. М.: Человек, 2015. 764 с.

55. Хатькова С.Е. Новые подходы к системе комплексной реабилитации больных спостинсультнойспа-стичностью: автореф. дис. . д-ра мед. наук. М., 2013. 45 с.

56. Ходарев С.В., Гавришев С.В. и др. Принципы и методы лечения больных с вертеброневрологической патологией. Ростов-н/Д, 2001. 605 с.

57. Червяков А.В., Белопасова А.В., Пойдашева А.Г. и др. Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении центрального постинсультного болевого синдрома // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2013. Т. 7. № 4. С. 45-50.

58. Черникова Л.А. Физиотерапия больных с центральными парезами // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2003. № 2. С. 32-36.

59. Шиман А.Г., Сайкова Л.А., Кирьянова В.В. Физиотерапия заболеваний периферической нервной системы. СПб.: СПб. гос. мед. акад. им. И.И. Мечникова. 2001. 337 с.

60. Chou R., Huffman L.H.; American Pain Society; American College of Physicians. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 147, N 7. P. 492-504.

61. Cherkin D.C., Sherman K.J., Deyo R.A. et al. A review of the evidence for the effectiveness, safety, and cost of acupuncture, massage therapy, and spinal manipulation for back pain // Ann. Intern. med. 2003. Vol. 138, N 11. P. 898-906.

62. Chou R., Huffman L., for the American Pain Society and the American College of Physicians. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society // American College of Physicians clinical practice guideline [published correction appears in Ann. Intern. Med.] 2008. Vol. 148, N 3. P. 247-248.

63. Clarke J.A., van Tulder M.W., Blomberg S.E. et al. Traction for low-back pain with or without sciatica // Cochrane Database Syst Rev. 2007. N 2. CD003010.

64. Critchley D., Ratcliffe J., Noonan S. et. al. Effectiveness and cost-effectiveness of three types of physiotherapy used to reduce chronic low back pain disability: a pragmatic randomized trial with economic evaluation // Spine. 2007. Vol. 32. P. 1474-1481.

65. De Mattei M., Caruso A., Pezzetti F. et al. Effects of pulsed electromagneting fields on human articular chon-drocyte prolifreration // Connect. Tissue Res. 2001. Vol. 42. P. 269-279.

66. Djavid G., Mehrdad R., Ghasemi M. et al. In chronic low back pain, low level laser therapy combined with exercise is more beneficial than exercise alone in the long term: a randomised trial // Aust. J. Physiother. 2007. Vol. 53. P. 155-160.

67. Ebadi S., Henschke N., Nakhostin A. et. al. Therapeutic ultrasound for chronic low-back pain // Cochrane Database Syst Rev. 2014. N 2. D009169.

68. Greener J., Enderby P., Whurr R. Speech and language therapy for aphasia following stroke (Cochrane Review) // The Cochrane Library. Oxford: Update Software, 2002. - Issue 4.

69. Knutson J.S., Harley M.Y., Hisel T.Z. et al. Contralaterally controlled functional electrical stimulation for upper extremity hemiplegia: an early-phase randomized clinical trial in subacute stroke patient // Neurorehabil. Neural Repair. 2012. Vol. 26. P. 239-246.

70. Kroeling P., Gross A., Graham N. et. al. Electrotherapy for neck pain // Cochrane Database Syst Rev. 2013. CD004251.

71. Schmid G., Henningsen P., Dieterich M. et. al. Psychotherapy in dizziness: a systematic review // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2011. Vol. 82, N 6. P. 601-606.

72. Schaibe J., Seidel E. Thermodiagnostik und Thermotherapie // BadKosen. 1999. 100 p.

73. Yukihiro H. Rehabilitation with functional electrical stimulation in stroke patient // Int. J. Physical. medicine and rehabilitation. 2013. Vol. 1, N 6. P. 147-149.

74. Wegner I., Widyahening I., van Tulder M.W. et. al. Traction for low-back pain // Cochrane Database Syst. Rev. 2013.. N. 2. CD003010.

75. William J., Srikantaiah S., Mani R. Cryotherapy for acute non-specific neck pain // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. CD010711.

28.5. МАНУАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

А.Б. Ситель

28.5.1. Введение

Предмет изучения мануальной терапии - диагностика и лечение заболеваний позвоночника и патогенетически связанных с ними висцеральных, спинномозговых и церебральных нарушений. После клинического осмотра больного и мануальной (ортопедической) диагностики необходимо проведение всех современных методов исследования вертеброген-ных заболеваний (рентгенография, рентгенотомогра-фия, МРТ, электрофизиологические и др). При лечении вертеброгенных заболеваний, кроме основного метода - мануальной терапии, необходимо использование комплексной терапии с учетом всех звеньев патогенеза, направленных на достижение конечного результата - выздоровления пациента.

Мануальная терапия имеет определенный анатомический субстрат для проведения специфической диагностики и лечения: суставы позвоночника, МПД, мышцы, спинномозговые нервы, сосуды.

28.5.2. Краткий исторический очерк

Упоминания о мануальной терапии встречается у древних народов Средиземноморья, Индии, Центральной и Восточной Европы. Называя мануальное воздействие «рахитотерапией», один из основоположников европейской медицины - Гиппократ - уже в V веке до н.э. успешно лечил заболевания позвоночника и внутренних органов с помощью ручного воздействия.
Со второй половины XIX в. мануальная терапия получает новое развитие в учениях остеопатов и хиропрактиков (от греч. *ос* - кость, *хиро* - рука).

Основатель современной остеопатии Эндри Стилл (1870) исходил из убеждения, что человек является самым совершенным созданием, божественным замыслом Господа Бога. Богом человеку ниспослана способность собственными силами защищать себя от самых разнообразных заболеваний. Но если с человеком происходит несчастный случай или какая-то травма, связанная с позвоночником, нарушается его естественная способность сопротивляться различным заболеваниям и болезнь прочно поселяется в его организме. Эндри Стилл считал: первопричиной всех болезней является позвоночник. В 1882 г. Эндри Стилл в г. Кирсквилле (США) открыл первую в мире медицинскую школу остеопатии. Продолжительность обучения составляла около 2 лет. В школу принимали людей без медицинского образования. Большое внимание в обучении обращалось на коммерческую деятельность.

По современным представлениям, предмет изучения остеопатии - устранение причины болезни, активизируя защитные силы организма.

Остеопатия направлена на восстановление природных способностей организма и коррекции с помощью ручных специальных методов.

Специфическим объектом воздействия остеопатии является соматическая дисфункция - функциональные нарушения, характеризующиеся биомеханическими, ритмогенными и нейродинамическим компонентами.

В результате нарушения адаптационных и компенсаторных механизмов соматическая дисфункция может вызвать клинические проявления на локальном, региональном или глобальных уровнях (Мохов Д.Е. и др., 2015).

Первую медицинскую школу хиропрактиков в 1895 г. открыл Джон Пальмер в США, для лиц без медицинского образования. Джон Пальмер подробно разработал диагностику заболеваний шейно-затылочного сустава.
Приемы хиропрактиков построены на тех предпосылках, что в основе любого заболевания позвоночника лежит смещение позвонков с подвывихом, который всегда сопровождается ущемлением сосудов и нервов, проходящих через суженные и измененные межпозвонковые отверстия.

Диагностику хиропрактики проводят по анатомическому расположению остистого отростка позвоночника (куда направлен): вверх, вниз, вправо, влево, выступает, западает и др.

Хиропрактики используют контактные приемы при лечении позвоночника и суставов конечностей, очень большое внимание обращая на технологию самого приема: как, например, «выбить нижний кирпич из стопки», чтобы она осталась на месте, причем сила удара должна быть не менее 50-60 кг.

Исходя из теоретических представлений о возникновении патологических процессов в органах и тканях в результате повреждения спинномозговых корешков, лечебные приемы хиропрактиков сводятся к специальным надавливаниям, разминаниям, поворотам для репозиции смещенных позвонков.

В России издревне было развито «костоправство». В армии Российской империи была штатная должность костоправа. Приемы «костоправского» воздействия, так же, как и у хиропрактиков, состоят в основном из ударной техники с предварительной диагностикой по стоянию остистого отростка (хиропрак-тическая диагностика). Многие костопрактические приемы, не применяемые до настоящего времени на Западе, как составная часть вошли в современную школу Российской мануальной терапии (например, укладка больного туловищем поперек кушетки со свисающими коленями, пружинирование дугоотростча-тых суставов позвоночника межфаланговыми суставами указательных пальцев врача и др.). Знаменитый в России потомственный костоправ, доктор Касьян Н.А. издал в 1985 г. учебное пособие «Мануальная терапия при остеохондрозе позвоночника».

В Европе мануальная терапия начала развиваться на основе теоретических представлений остеопатов и хиропрактиков. Большую роль в развитии мануальной терапии в Европе сыграл французский профессор-физиотерапевт Mennel J. Его ученик Cyriax J., выдающийся клиницист, издал «Учебник ортопедической медицины» (1954). Новейшие методики мануальной медицины разработал английский невролог Stoddard A. (1959), который начал с остеопатии, а потом изучил медицину и стал профессором неврологии. Издал монографию - руководство для врачей «Manual of osteopathic techniques» (1959).

В 1971 г. при Немецком обществе физио- и бальнеотерапии была основана кафедра мануальной медицины. В 1973 г. курс мануальной медицины организовали Gutmann G. и Hinsen H. при кафедре ортопедии в г. Мюнстере, а в 1974 г. (профессор Wolf H.) в Гамбурге. Профессор Lewit K. в Чехословакии издал в 1973 г. монографию - руководство для врачей «Мануальная медицина» и организовал курс мануальной медицины в Пражском институте усовершенствования врачей (Прага).

Французский профессор Роберт Мэнь разработал новые методы манипуляций на позвоночнике «Les manipulations vertebrales» (1960) и в 1970 г. ввел курс мануальной терапии на медицинском факультете Парижского университета. Курс обучения составлял сначала 5 мес, потом был продлен до года. Роберт Мэнь в 1962 г. организовал Международную Федерацию мануальной медицины (FIMM), став ее первым президентом. С 2004 г. Россия является коллективным членом FIMM, куда в настоящее время входят 23 страны Европы и Азии, США, Автралия и Новая Зеландия.

У истоков развития научного направления мануальной терапии в России стояли врачи-неврологи. В 1983 г. по инициативе заведующего кафедрой рефлексотерапии Академии постдипломного образования Российской Федерации проф. Гойденко В.С. был проведен первый в России цикл первичной специализации врачей по мануальной медицине. В последующие годы большой вклад в развитие мануальной терапии в Российской Федерации внесли казанская, московская, новокузнецкая, санкт-петербургская и другие школы.

В декабре 1997 г. был подготовлен и подписан приказ Минздрава России №365 «О введении специальности «Мануальная терапия» в номенклатуру врачебных и провизорских специальностей». Мануальная терапия как врачебная специальность получила официальное признание в России.

Приказом № 365 от 01.12.1997 г. определены должностные требования к врачу - мануальному терапевту и утверждена унифицированная программа обучения сроком на 4,5 мес. По приказу Минздрава профессиональная переподготовка врачей - мануальных терапевтов должна осуществляться из врачей - неврологов, ортопедов-травматологов, терапевтов и педиатров. Врач - мануальный терапевт обязан владеть:

1) дифференциальной диагностикой болезней позвоночника с другими нозологическими формами заболеваний;

2) неврологическими и ортопедическими методами диагностики с умением выявления функциональных ограничений пассивной подвижности в дугоотрост-чатых суставах позвоночника - функциональных блокад;

3) методами медикаментозной терапии;

4) техникой проведения медикаментозных блокад;

5) методами суставных мобилизационных и мани-пуляционных техник;

6) методами мышечно-скелетных техник.

28.5.3. Этиология и патогенез

На первом году жизни, когда человек начинает ходить, для возможности двигаться у него компенсаторно в суставах позвоночника и конечностей образуются функциональные ограничения пассивной подвижности - функциональные блокады.

Возникновение функциональных блокад носит мультифакторный характер. При развитии функциональной блокады дугоотросчатых суставов наблюдается рассогласование в функционировании всего двигательного стереотипа человека с одновременным или последовательным возникновением нейрореф-лекторных и нейродистрофических изменений.
Все эти изменения кодируются в кратковременной, а в последующим и в долговременной памяти, формируя новый, компенсаторный к патологии, двигательный стереотип человека, который приспосабливает больного к болезни и на первых этапах заболевания формируют практическое здоровье человека для выполнения своих основных функций.

Причины следующие.

Генетическая предрасположенность. Важное значение имеют различные аномалии развития опорно-двигательного аппарата. По данным Центра мануальной терапии, у 33-36% людей присутствуют признаки недоразвития костной системы (например, аномалии МПД, такие как включение остатка дорсальной хорды в студенистое ядро, наличие щели между диском и телом позвонка и др.; отсутствие суставных отростков или их неправильное расположение; врожденное сужение позвоночного канала и др.). До 40-45% детей рождаются с небольшой анатомической разницей в длине ног (3-7 мм), а у 40% она формируется в результате несимметричного развития мускулатуры правой и левой половины тела при занятиях физическими упражнениями («толчковая» нога). При разной длине ног в поясничном отделе позвоночника для выравнивания длины нижних конечностей вначале образуется компенсаторный сколиоз на стороне более длинной ноги, в грудном отделе - в противоположную сторону (S-образный

грудопоясничный сколиоз) маленькие дуги в среднем и нижнешейном отделах, и в противоположную сторону - в области головных суставов.

Дегенеративно-дистрофические изменения МПД сопровождаются несимметричным распределением нагрузки справа и слева, что становится причиной возникновения функциональных блокад в дуго-отростчатых суставах позвоночника. При протрузии МПД и возникновении компрессионного корешкового синдрома развиваются и функциональные блокады суставов верхних и нижних конечностей (например, блокада головки малоберцовой кости при радикуло-патии корешка S1 или блокада головки лучевой кости при радикулопатии корешка С6).
Перегрузка и аномальная нагрузка на сустав.

• Одной из причин возникновения функциональных суставных блокад считают перегрузку и аномальную нагрузку на сустав. В качестве примера можно привести потребность человека подвигаться после долгого пребывания в положении сидя или после работы в неудобном положении, чтобы освободиться от ощущения легкой скованности. Между этой легкой спонтанной функциональной блокадой и выраженной блокадой вследствие травмирующих нагрузок существует постепенный переход. Следует различать количественно вредную нагрузку (перегрузку), связанную с тяжелой работой при отсутствии мышечной тренированности, и качественно неправильную (аномальную) нагрузку вследствие тех или иных нарушений функции (например, больной с повреждением бедра начинает его оберегать, меньше нагружать при ходьбе, тем самым перегружая неповрежденную конечность).

Травмы и микротравмы. Травмы (в том числе сопровождающиеся только повреждением мягких тканей), переломы, длительные иммобилизации верхних конечностей или ключицы приводят к функциональным блокадам в средне- и нижнешейном отделах позвоночника, а травмы, переломы и длительные иммобилизации нижних конечностей, костей таза - в поясничном отделе позвоночника. При травмах грудной клетки, трещинах или переломах ребер формируются функциональные блокады в грудном отделе позвоночника. Травмы черепа, особенно с сотрясением головного мозга, часто сопровождаются развитием функциональных блокад в средне- и нижнешейном отделах позвоночника, а также в атланто-окципитальном сочленении.

Длительное перенапряжение мышц. Вынужденное положение туловища, конечностей и др. при разных заболеваниях приводит к нарушению функции суставов, так как чрезмерное напряжение одних мышечных групп сопровождается расслаблением других (мышечный дисбаланс). В результате формируется неравномерная нагрузка на сустав, приводящая к его перегрузке и ограничению подвижности. Типичное проявление поражения мышечного аппарата – формирование триггерной («курковой») зоны - сверхчувствительной области, локализующейся в мышечной ткани,

ее фасциях или связках. Ирритация триггерной зоны запускает комплекс болевых ощущений, часто с веге-талгическим оттенком, ирадиирующих в различные участки тела в зависимости от ее локализации.

Занятия физическими упражнениями. В результате изменений двигательного стереотипа, по данным многочисленных статистических исследований (Попелянский Я.Ю. и др., 2003) физиологические изгибы у современного человека в 90-96% случаев сглажены, а в 4-10% увеличены. Современной наукой не отмечено практически ни одного человека с неизмененным двигательным стереотипом. Исходя из этого, занятия физкультурой для улучшения физического здоровья, попадая на измененный двигательный стереотип, могут принести не пользу, а вред. При наращивании мышечной силы, например, прямых мышц живота, при поднимании туловища из положения лежа в положение сидя, у человека возникает тоническое напряжение скелетных поясничных мышц, что способствует формированию и укреплению патологического двигательного стереотипа. Воздействие на тонические мышцы, повышающие при патологии свое напряжение, должно быть расслабляющим. В Центре мануальной терапии разработаны упражнения, увеличивающие мышечную силу прямых и косых мышц живота, не влияющие на тоническое напряжение мышц спины.

Сосудистые изменения в позвоночнике.

Циркуляция крови в позвоночном канале имеет свои особенности. Почти в каждое межпозвонковое отверстие входит по артериальной ветви, разделяющейся в позвоночном канале и образующей пять продольных стволов. Венозный отток крови от спинного мозга осуществляется через внутренние и наружные венозные сплетения. Внутреннее венозное сплетение образует две продольные сети, имеющие между собой анастомозы в виде венозных колец, каждое из которых на границе между телом позвонка и межпозвоночным диском входит в отдельные позвонки. Внутреннее венозное сплетение связано с наружным с помощью базально-позвоночных вен, проходящих сагиттально через тела позвонков.
В венах спинного мозга нет венозных клапанов, и они не окружены мышцами. В результате этих анатомических особенностей в позвоночном канале происходит постоянный застой венозной крови и там, где имеется пассивное ограничение подвижности (функциональная блокада) в дугоотростчатом суставе, замедляется удаление продуктов обмена из тел позвонков и МПД. Это объясняет резкое усиление боли в позвоночнике при приступах кашля, чиханья, когда происходит компрессия шейных и брюшных вен и резко затрудняется венозный отток из позвоночного канала.

Для того чтобы обеспечить достаточный венозный отток из позвоночного канала, необходимо, чтобы все дугоотростчатые суставы двигались свободно. Любое ограничение подвижности дугоотростчатых суставов, которое является важнейшим

признаком псевдора-дикулярного синдрома, замедляет венозный отток в данной области позвоночника. Сопутствующий спазм окружающих суставы мышц при частичной или полной блокаде сустава также способствует ухудшению венозного оттока из позвоночного канала, в результате чего возникают статические (связанные с нагрузкой) и динамические (связанные с неправильным движением) изменения в позвоночнике.

28.5.4. Клиническая диагностика

Череп, позвоночник и суставы конечностей представляют собой единый конгломерат, имеющий специфические анатомо-физиологические особенности, зависящие от строения и функции костно-связочного и мышечно-сухожильного аппарата, иннервации и кровоснабжения.

Весь объем пассивных движений в суставе обозначается «игрой пассивных движений сустава» («joint play»).

Структурно-функциональной единицей позвоночника является двигательный сегмент, состоящий из тел двух соседних полупозвонков, МПД, дуго-отростчатых суставов, связок и соответствующих мышц. Функция двигательного сегмента позвоночника обусловлена генетически закрепленным двигательным стереотипом, тесно связанным со всеми системами человеческого организма, в том числе и с внутренними органами. Нарушения на любом иерархически организованном уровне центральной и вегетативной нервной системы может повлечь за собой функциональную блокаду данного двигательного сегмента.
Мануальная диагностика включает ручную диагностику подвижности и суставной игры «joint play» дугоотростчатых суставов при помощи пассивных движений и смещений в разных плоскостях осей движения позвоночника, специальные приемы исследования функционального состояния мышечной сферы и двигательного стереотипа. Активная и пассивная подвижность в дугоотростчатых суставах может быть ограничена или повышена.

Функциональная блокада - это обратимое ограничение подвижности двигательного сегмента позвоночника в результате изменения взаиморасположения внутрисуставных соединительнотканных элементов в связи с рефлекторной околосуставной миофиксацией. При ручной диагностике подвижности дугоотростчатых суставов оценивают направление функциональной блокады, степень ее выраженности и болезненность пассивных движений.

Функциональная блокада двигательного сегмента позвоночника может вызывать в дугоотростчатых суставах соседних двигательных сегментов обратимое увеличение объема движений, компенсируя таким образом функцию позвоночника в целом. При развитии функциональных ограничений и повышении пассивной подвижности в каких-то двигательных сегментах позвоночник, как целостный орган, для поддержания

своей стабильности и восстановления функции может включать компенсаторные механизмы в виде функциональных блокад на других уровнях, прежде всего на так называемых ключевых зонах: шейно-затылочном, шейно-грудном, пояснично-грудном и пояснично-крестцовом переходах.

С течением времени при появлении новых функциональных блокад такие компенсаторные блокады претерпевают изменения и становятся патологическими.

При изучении субъективной картины заболеваний позвоночника и суставов необходимо выявить признаки, подтверждающие или отрицающие наличие у больного вертеброгенного синдрома. Каждому синдрому необходимо давать качественную, количественную, временную и пространственную характеристики, определять взаимосвязи с внешними и внутренними факторами, в том числе и с проводившимися ранее лечебными мероприятиями.
Клинические задачи мануальной диагностики K. Lewit (2005) сформулировал следующим образом.

• На основании опроса и осмотра объединить выявленные функциональные нарушения и определить то функциональное нарушение, которое является ключевым в создании данной сети компенсаций.

• Установить значение структурных нарушений в поддержании ключевого функционального нарушения.

• При этом очень важно всегда помнить о золотом правиле врача мануального терапевта: не начинать лечение до полного обследования пациента.

Stoddard A. (1979) выделяет пять степеней функциональных блокад. Нулевая степень - отсутствие всякой подвижности. Эта степень соответствует функциональному анкилозу. I степень - минимальная подвижность в суставе («шевеление»). II степень - ограничение подвижности в суставе. III степень означает нормальную подвижность в суставе. IV степень - повышенная подвижность.

Сителем А.Б. (2008) выделено еще четыре степени функциональных блокад по степени жесткости при пружинировании сустава, что дает возможность врачу составить чувственное представление об индивидуальной подвижности каждого конкретного больного. Первая степень - функциональная блокада мягкая. Встречается наиболее часто у детей и в молодом возрасте, до 25-30 лет. Вторая степень - функциональная блокада мягкая с обратной отдачей в исходное положение. Встречается наиболее часто у женщин в возрасте от 20 до 35 лет, прослеживается четкая связь с аллергическими заболеваниями. Третья степень - функциональная блокада средней жесткости. Встречается в возрасте от 20 до 55 лет у мужчин и у женщин; IV степень - функциональная блокада жесткая. Встречается в возрасте после 50 лет и в большей части случаев сочетается с явлениями деформирующего спондилеза.

28.5.5. Дифференциальная диагностика

Основной задачей дифференциальной диагностики является установление диагноза между болезнями позвоночника и другими нозологическими формами заболевания. Патологию шейного отдела позвоночника необходимо дифференцировать от субарахнои-дального кровоизлияния, опухоли Панкоста, злокачественной лимфаденопатии, заболеваний венечных артерий, ревматоидной полимиалгии и др.; патологию грудного отдела позвоночника - от заболеваний венечных артерий, бронхогенной карциномы и других заболеваний легких, от аневризмы аорты, заболеваний желчного пузыря, опоясывающего лишая и др.; патологию поясничного отдела позвоночника - от карциномы поджелудочной железы, толстой кишки, предстательной железы, матки, от беременности, заболеваний почек, окклюзии брюшной части аорты или подвздошных артерий, от опухоли спинного мозга и др.

Основной задачей врача является выявление пато-биомеханических функциональных изменений и установить, что клиническая картина заболевания обусловлена вертеброгенным этиологическим фактором в виде функциональной блокады, то есть ограничением подвижности не органического, а функционального характера.

Правильная постановка диагноза возможна только при применении дополнительных методов исследования.

В Центре мануальной терапии Департамента здравоохранения г. Москвы выработаны следующие дифференциально-диагностические требования к обследованию больного.

1. При отсутствии магнитно-резонансного или компьютерно-томографического исследования необходимо рентгенотомографическое обследование пораженного отдела позвоночника для выявления уровня и характера повреждения.

2. При выявлении жалоб у больных со стороны сопряженного по кривизне отдела позвоночника необходимо обязательное рентгенотомографическое исследование сопряженного отдела позвоночника (сопряженные позиции: шейный и поясничный лордозы, грудной и крестцово-копчиковый кифозы). Обоснование: 1) позвоночник является единым осевым органом; 2) при патологии поясничного отдела позвоночника (межпозвонковых грыжах) в 60% случаев обнаруживаются задние протрузии 2-3 мм в сопряженном (шейном) отделе позвоночника; 3) купирование резкого болевого синдрома эффективно с сопряженного отдела позвоночника, без воздействия на основной.

3. Для выявления остеопороза или дисплазии тел позвонков необходима обязательная рентгенотомо-графия грудного отдела позвоночника у женщин после 40 лет и у больных со сколиозом позвоночника.

4. При хроническом и неиррадиирующем характере болей в пояснице и при наличии вегеталгий необходим клинический анализ крови, общий анализ мочи, УЗИ органов малого таза, брюшной полости, почек.

5. При жалобах на кашель, общую слабость, утомляемость - рентгенография органов грудной полости.

6. У женщин при болях в области верхней части грудного отдела позвоночника необходимо УЗИ молочных желез или маммография.

7. При жалобах больных на боли в области сердца - электрокардиографическое исследование и консультация кардиолога.

8. При тахикардиях необходимо УЗИ щитовидной железы и электрокардиографическое обследование больного, консультация кардиолога.

9. При двустороннем характере болей для выявления полиневропатий необходимо электронейромио-графическое обследование больного.

10. При подозрениях на демиелинизирующий процесс, основанный на клинических данных, необходимо обязательное проведение электронейромио-графического обследования и магнитнорезонансное исследование головного мозга.

11. При наличии клинических признаков у больных вертебрально-базилярной недостаточности III стадий необходимо проведение УЗДГ брахицефаль-ных сосудов.

12. При наличии клинических признаков верте-брально-базилярной недостаточности III-IV стадий необходимо обязательное двойное УЗ-сканирование брахицефальных артерий.

13. При наличии клинических данных за очаговое поражение головного мозга необходимо ТКДГ или магнитнорезонансное исследование головного мозга.

14. При подозрении на патологию Арнольда-Киари необходимо магнитнорезонансное исследование головного мозга.

15. При наличии УЗ-признаков единственной или гипоплазированной позвоночной артерии необходима магнитнорезонансная томография сосудов базаль-ных отделов головного мозга (сосудистая программа).

В результате принятой схемы обследования у больных, направленных в Центр мануальной терапии Департамента здравоохранения с диагнозом «боль в спине», в 24% случаев устанавлено следующее:

- новообразования (первичные и вторичные) - 12%;
- полиневропатии - 3,6%;
- демиелинизирующие заболевания - 5,4%;

• психические заболевания - 3%.

28.5.6. Методы мануальной терапии

Методы мануальной терапии разделяются на суставные мобилизационные, манипуляционные техники и мышечно-скелетные.

28.5.6.1. МЕТОДЫ СУСТАВНЫХ МОБИЛИЗАЦИОННЫХ И МАНИПУЛЯЦИОННЫХ ТЕХНИК

Для получения положительного эффекта лечения у больных с вертеброгенными заболеваниями необходима обязательная перекодировка образовавшегося в результате болезни позвоночника патологического двигательного стереотипа, который приспосабливает больного к болезни, обеспечивая его жизнь в практической деятельности, но не делает его здоровым.

Перекодировки патологического двигательного стереотипа у больного с заболеванием опорно-двигательной системы для образования нормального, способствующего быстрому выздоровлению пациента, можно достигнуть одновременным воздействием на двигательный сегмент позвоночника с использованием суставной мобилизационной и манипуляционной техники, направленной сразу на все звенья патогенеза:

1 - функциональную блокаду сустава;

2 - мышцу;

3 - связку;

4 - фасцию;

5 - нервно-сосудистые образования двигательного сегмента позвоночника;

6 - МПД.

В результате силы упругости и создания отрицательного давления в МПД специальными положениями растягивания с элементами сгибания, разгибания или бокового наклона, в зависимости от пространственного расположения грыжевого выпячивания, при применении суставных мобилизационных и манипуляционных техник межпозвонковые грыжи размером 3-4 мм входят в пределы фиброзного кольца. МПД восстанавливается на 70-80%, человек выздоравливает.
Мобилизационная и манипуляционная техника направлена на ликвидацию выявленного при мануальной диагностике пассивного ограничения подвижности в пределах нормальной физиологической функции сустава - функциональной блокады.

С помощью мануальной терапии восстанавливается объем движений в двигательном сегменте позвоночника путем механического устранения функциональной блокады и патологической афферентации из сустава.

Мобилизация - это пассивные, мягкие, повторяющиеся, ритмические, плавные, пружинирующие безболезненные движения, которыми мы проводим «игру пассивных движений сустава - joint play».

Мобилизация сустава означает максимальное сопоставление сочленения до крайнего положения. Пружинирующие движения проводят на фазе выдоха при расслабленном положении пациента. В мануальной терапии *придание сочленению крайнего положения называется «predpeti»*. После 10-15, иногда больше, легких пружинирующих медленных ритмических движений часто происходит ликвидация блокады без применения манипуляции.

Перед проведением мобилизации и манипуляции обязательно фиксируют одну часть сустава и проводят мобилизацию другой части. При манипуляциях на суставах конечностей всегда фиксируют проксимальную часть и мобилизируют дистальную. На позвоночнике выбирают направление ограничения пассивного движения сустава позой позвоночника, плечевого пояса и таза, фиксируют все суставы, кроме того, на котором проводят мобилизацию и манипуляцию. В мануальной терапии такое положение называется *окклюзией*.

Окклюзию проводят для того, чтобы во время манипуляции не воздействовать на суставы, в которых сохранен нормальный объем движений. Проводится *преднапряжение* суставной капсулы, которое исчерпывает все свободное движение в суставе в направлении ограничения движения. Больному предлагают глубоко вдохнуть и выдохнуть. На фазе выдоха проводят *манипуляцию*.
Манипуляция - быстрое мгновенное безболезненное движение небольшого объема из положения окклюзии в направлении пассивного ограничения движения. Манипуляционное движение при правильной технике имеет малую силу и малую амплитуду. Обязательные условия манипуляции - общее расслабление пациента, предварительная окклюзия, мобилизация и обязательное достижение преднапряжения.

Часто используют, кроме дыхательной, и глазодвигательные синкинезии.

Манипуляционная суставная техника включает:

• *неспецифическую,* при которой воздействие совершается преимущественно на несколько двигательных позвоночника сегментов или на весь позвоночник;

• *специфическую,* когда манипуляцию проводят с помощью окклюзии на один двигательный сегмент и из движения выключаются все остальные отделы.

Специфическая манипуляционная техника относится к более щадящим приемам мануальной терапии.

28.5.6.2. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ МОБИЛИЗАЦИОННЫХ И МАНИПУЛЯЦИОННЫХ ТЕХНИК

1. Мануальная терапия проводится с учетом массы тела врача и больного. Чем больше масса тела врача и больного, тем медленнее ритм движения, но больше сила, чем меньше масса - тем быстрее ритм, но меньше сила.

2. Мануальная терапия проводится только в момент движения.

3. Мануальная терапия проводится с учетом выраженности физиологических изгибов позвоночника (кифозы, лордозы).

4. Выделить и провести основную манипуляцию для ликвидации именно той функциональной блокады, которая явилась причиной клинической манифестации конкретной болезни позвоночника.

5. Обязательно для закрепления полученных после основной манипуляции изменений в ячейках кратковременной и долговременной памяти и формирования нового («здорового») двигательного стереотипа человека одновременно провести за сеанс 5-8 манипуляций на других отделах позвоночника.
6. Сеансы мануальной терапии проводятся ежедневно или через день, в редких случаях, при плохой переносимости - 2-3 раза в неделю. Если больной страдает от боли, мануальный терапевт должен ежедневно ее уменьшать, являясь на время лечения его основным лечащим врачом.

7. Чтобы не вызвать обострения болевого синдрома, сначала выполнять мобилизации и манипуляции на сопряженных отделах позвоночника.

8. При выраженных клинических проявлениях вертеброгенных заболеваний подключать к мануальной терапии комплекс лечения с использованием медикаментозных средств, а в тяжелых случаях применять различные виды медикаментозных блокад (эпидуральные, перидуральные, интраартикулярные, параартикулярные), иглорефлексотерапию и другие методы лечения, позволяющие уменьшить болевой синдром. Противопоказаны паравертебральные блокады, кроме блокад дугоотростчатых суставов, часто ведущие к травматизации корешковых сосудов с образованием кровоизлияния в зоне пораженного спинномозгового нерва и ухудшающие патогенетическую ситуацию в результате увеличения объема жидкости в области, где уже имеется затрудненный венозный отток.

9. У больных с компрессионными синдромами, обусловленными грыжами МПД различной локализации

(заднесрединные, заднебоковые), мануальная терапия должна проводиться с учетом их пространственного расположения. При заднесрединных грыжах основные мобилизации и манипуляции должны быть направлены на сгибание пораженного позвонкового сегмента. При этом категорически противопоказаны движения, направленные на разгибание позвонкового двигательного сегмента. При заднебоковых грыжах МПД основные мобилизации и манипуляции должны быть направлены на дистракцию (наклон в противоположном направлении и разгибание).

10. Обязательно информировать больных об опасных направлениях движений, при которых может произойти обострение клинических проявлений вер-теброгенных заболеваний. По нашим данным, обучение больных запрещенным направлениям движений имеет более выраженное профилактическое влияние, чем проведение повторных курсов комплексного лечения.
11. При сосудистых вертеброгенных синдромах противопоказаны постизометрические техники мышечной релаксации, потому что сдавление позвоночной артерии в течение 9-11 с может вызвать у больного головокружение и даже обморок, чего не происходит при высокоскоростных суставных манипуляциях.

12. Мануальная терапия - не однократное воздействие, необходимо проведение курсового лечение. Продолжительность и частота проведения курсов должна быть индивидуальна для каждого пациента и зависит от характера поражения и стадии заболевания. Обычно курс лечения состоит из 6-10 процедур, но более 15 недостаточно эффективен, необходимо сделать перерыв.

13. Лечение больных с выраженными болевыми синдромами в результате компрессии корешка или сосуда продолжительно по времени. Курсы лечения повторяются до фибротизации пораженного МПД (2,5-3 года). Как правило, 3-4 курса в год.

14. Лечить не болезнь, а больного - стратегическое направление мануального терапевта. Он должен знать все о больном и на время лечения стать его основным лечащим врачом. Особенностью большинства больных, обращающихся к доктору, занимающемуся мануальной терапией, является наличие хронического и длительного болевого синдрома, что истощает нервные структуры, обеспечивающие вегетативные и эмоциональные механизмы реагирования. Следствием такого истощения появляются астено-невротические и депрессивные нарушения, значительно затрудняющие диагностику и лечение вертеброгенных заболеваний.

28.5.6.3. ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ МОБИЛИЗАЦИОННЫХ И МАНИПУЛЯЦИОННЫХ ТЕХНИК

Показания к проведению мануальной терапии - функциональные блокады - ограничения подвижности сустава функционального характера.

Абсолютные противопоказания

1. Опухоли позвоночника, спинного и головного мозга, суставов конечностей, внутренних органов, метастатические поражения позвоночника.
2. Миеломная болезнь.

3. Специфические и неспецифические инфекционные процессы в позвоночнике и суставах (туберкулезный спондилит, остеомиелит, ревматизм в активной фазе).

4. Острые и подострые воспалительные заболевания суставов, спинного мозга и его оболочек.

5. Свежие травматические поражения позвоночника и суставов.

6. Консолидированные переломы позвоночника и травматические поражения МПД до образования костной мозоли (в среднем 6 мес).

7. Состояние после операций на позвоночнике.

8. Болезнь Бехтерева.

9. Наличие секвестрированной грыжи МПД.

10. Вертеброгенные миелопатии, аномалии развития позвоночника и суставов с наличием очаговой неврологической симптоматики.

11. Остеопороз тел позвонков III-IV степени.

12. Болезнь Клиппеля-Вейля.

13. Острые нарушения мозгового и сердечного кровообращения, инсульт, инфаркт миокарда в анамнезе.

14. Острые заболевания ЖКТ, органов грудной полости и других внутренних органов.

15. Психические заболевания.

Относительные противопоказания

1. Выраженные аномалии развития (незаращение дужек позвонков, пороки развития C_I, C_{II}, аномалии тропизма, сакрализация, люмбализация, конкресцен-ции).

2. Шейные ребра III-IV степени.

3. Фиксирующий гиперостоз Форестье.

4. Патологическая извитость сонных и позвоночных артерий.

5. Аномалия Арнольда-Киари степени.

6. Тяжелые соматические заболевания.

28.5.6.4. МЕТОДЫ МЫШЕЧНО-СКЕЛЕТНЫХ ТЕХНИК

Методы мышечно-скелетных техник направлены на устранение патологических нарушений в сосудах, нервах, мышцах, связках и фасциях двигательного сегмента позвоночника, образовавшихся в результате функциональной блокады сустава. Проявляются на склеротомном, сегментарном и центральном уровнях. *Методы мышечно-скелетных техник не имеют противопоказаний и могут применяться при разных нозологических формах заболеваний.*

Для получения положительного результата лечения методами мышечно-скелетных техник необходимы, в первую очередь, нормализация мышечного дисбаланса (расслабление спазмированных мышц), биоритмов человеческого организма и нейродинамических изменений на разных иерархически организованных уровнях соматической и вегетативной нервной системы, для чего чаще всего применяют следующие методы мануальной терапии.

1. Метод постизометрического расслабления мышц. После изометрического напряжения всегда наступает фаза абсолютного рефрактерного периода, когда мышца не способна сокращаться. Фаза изометрического напряжения мышцы длится 9-11 с, абсолютный рефрактерный период - 6-8 с. Этот принцип с древних времен широко использовали в йоге, в клиническую практику его внедрил в начале 1960-х годов F. Mitchel (США). В классическом варианте изометрического напряжения достигают при сильном сокращении мышцы, которому врач оказывает адекватное сопротивление; последующую естественную релаксацию усиливают растяжением. Можно использовать и другие варианты: изометрическое сокращение за счет глазодвигательной и/или дыхательной синкинезии с последующей естественной релаксацией; изометрическое сокращение при слабом усилии с последующей естественной релаксацией; изометрическое сокращение при слабом усилии в течение 2 с (в сокращение вовлекается малое количество ДЕ) с усилением релаксации растяжением в течение 2 с. Исходное положение врача и больного предусматривает фиксацию неподвижной части и удобное положение мобилизуемого сегмента. Растяжение осуществляют без боли и прекращают в тот момент, когда появляется некоторое сопротивление. Каждую следующую фазу повторяют из достигнутого положения, удерживаемого врачом. За одну процедуру 3-6 раз повторяют движения в одном направлении.

2. Метод реципрокного ингибирования основан на физиологическом напряжении и расслаблении агонистов и антагонистов. C.S. Sherrington (1906) установил, что разгибатели находятся в состоянии расслабления при сокращении сгибателей, и наоборот. Это явление, названное реципрокной иннервацией, осуществляется автоматически. Реципрокное ингибирование мышц осуществляют всегда в позиции, противоположной движению, амплитуду которого хотят увеличить; проводят его, как правило, перед мобилизацией. Движение осуществляют при легком сопротивлении в

направлении, противоположном нормальному движению. Например, если необходимо увеличить амплитуду сгибания, прием производят против легкого сопротивления разгибанию. Достигнув максимальной амплитуды разгибания (при легком сопротивлении), сохраняют такое положение в течение 9-11 с, а затем предлагают пациенту расслабиться на 6-8 с. Процедуру повторяют 3-4 раза, с каждым разом достигая все большей амплитуды разгибания.

3. Антигравитационное расслабление мышц. В результате различного взаимного расположения отдельных сегментов тела человека на мышцы действует различная сила тяжести, которую они должны преодолеть при определенном движении. При растяжении мышцы под действием силы тяжести антигравитационное расслабление наступает в течение 20 с. Делают перерыв на 20-30 с, после чего повторяют процедуру (всего 15-16 раз).

4. Мобилизационное расслабление мышц. При осуществлении определенного движения первая фаза сокращения мышц всегда изометрична. Как только мышечное напряжение и сопротивление сравняются, то в зависимости от конкретной роли мышцы при движении следующая фаза сокращения может быть концентрической, эксцентрической либо остается изометрической. Рекомендуют повторять движения 12-15 раз.
5. Расслабление мышц с помощью воздействия на миофасциальный триггерный пункт. По представлениям J. Travell, D. Simons (1989), сильное и продолжительное сдавливание миогенного триггерного пункта вызывает фазные изменения кровотока (ишемию или реактивное полнокровие), что и обусловливает лечебный эффект. Исходя из нашего практического опыта, любые манипуляции с миофасциальным триг-герным пунктом могут вызвать усиление болевых ощущений - в таких случаях необходимо прекратить воздействие и поискать «субтриггерную» зону, манипуляции с которой могут остановить боль. Наиболее распространенные методы воздействия на миофасци-альные триггерные пункты следующие.

◊ Большим или указательным пальцем проводят давление на миофасциальный триггерный пункт до появления у пациента ощущения боли. По мере уменьшения болевого ощущения давление постепенно усиливают. Давление (3-15 кг) продолжают 1-2 мин. При воздействии на глубоко расположенные мышцы давление на миофасциальный триггерный пункт осуществляют локтем или согнутыми пальцами.

◊ Пальцевое воздействие на миофасциальный триггерный пункт можно осуществлять указательным или средним пальцем врача по типу вкручивания винта (против часовой стрелки) до появления болевого ощущения в течение 1-2 мин (циклы по 3-6 с).

◊ Для воздействия на миофасциальную триггер-ную зону можно использовать иглу для классической акупунктуры (10-12 мин), микроиглу (3-21 сут) либо надрез скальпелем.

6. Метод расслабления путем приближения мест прикрепления мышцы друг к другу и одновременно сильного и глубокого нажима на верхнюю точку брюшка мышцы. Давление на брюшко мышц оказывают большим или указательным пальцем. Нажимают на мышцу до тех пор, пока не достигнут постепенного расслабления мышцы. Обычно для этого требуется несколько нажимов за 1 мин или более длительный отрезок времени. Важно, чтобы сила давления постепенно возрастала и также постепенно уменьшалась, чтобы не вызывать дальнейшего спазма мышцы.
7. Метод расслабления при сближении брюшков мышцы - «техника мышечного веретена». Мышца при этой процедуре расслабляется на 10 с. Сближение мышечных волокон в области брюшков проводят 5-6 раз.

8. Метод расслабления путем увеличения расстояния между сухожилиями мышце - «техника аппарата Гольджи». Этот прием можно применять при умеренно спазмированной мышце, так как растягивание сильно спазмированной мышцы приводит к дальнейшему спазму и судорогам. Растяжение мышечных волокон между сухожилиями мышцы осуществляют 5-6 раз.

9. Метод расслабления путем многократных движений мышечного брюшка перпендикулярно к направлению волокон. В классическом массаже метод называется «прием пилы», когда боковыми поверхностями ладоней обеих кистей проводят ритмическое «распиливание» мышцы перпендикулярно к направлению ее волокон.

10. Метод растирания применяют для хронически спазмированных мышц, в которых наблюдаются явления фиброза.

11. Метод миофасциального расслабления путем применения послойного давления с преодолением физиологического барьера, барьера фасциального (вызывает перераспределение градиента фасциаль-ного давления) и барьера анатомического (непосредственное давление на мышцу), основан на вязко-эластических свойствах тканей. Техника мио-фасциального расслабления включает следующие этапы:

1) специальная диагностика (осмотр, пальпация, исследование активных и пассивных движений) для выявления асимметрий, кожной температуры, болевых ощущений у больного;

2) определение «точки вдоха» - места начала лечения;

3) выполнение правила трех «Т»: 1 - тензия (давление), 2 - тракция, 3 - торзия (вращательные движения со смещением тканей в одну и в другую сторону).
При проведении миофасциального расслабления не следует прикладывать большую силу, так как при этом способность релаксации блокируется. При проведении торзии следует начинать смещение в сторону ограничения, чтобы не вызвать перерастяжение на здоровой стороне. После достижения барьера наступает период ожидания до наступления расслабления. Если оно долго не наступает, необходимо вернуться к

нейтральной позиции и повторить смещение в сторону ограничения до барьера (по принципу «шаг вперед, два назад»).

12. Метод послойного давления на пупочное кольцо (после проведения диагностики органов брюшной полости современными способами) для улучшения функционального состояния прямых и косых мышц живота и улучшения лимфооттока из брюшной полости.

13. Метод расслабления мышцы через растяжение заключается в проведении пассивного усилия достаточной длительности и интенсивности против ограничения - от 30 с до минуты и более.

14. Метод многофункционального расслабления через «точку входа» заключается в последовательном воздействии на мышцу давлением, растяжением и скручиванием. Метод выполняют с применением минимума силы, чтобы не нарушать расслабления. После достижения барьера давлением и растяжением необходима пауза, после которой наступает расслабление, за которым нужно следовать до его полного завершения и только потом переходить к скручиванию. При скручивании смещение осуществляют в сторону ограничения. Если расслабление долго не наступает, то необходимо вернуться к нейтральной позиции и вновь провести давление и растяжение в сторону ограничения («шаг вперед, два назад»).

15. Метод переобучения больных с межпозвонковыми грыжами лечебным и запрещенным направлениям движений для коррекции постуральной и динамической активности мышц при неоптимальном двигательном стереотипе.

28.5.7. Мануальная терапия при повреждениях межпозвонковых дисков

Характеризуется:

• *специфическим распределением функциональных блокад* при различных клинических проявлениях заболевания и при разных степенях повреждений МПД (разрывы, протрузии, грыжи и др.);

• *разной степенью выраженности дисциркулятор-ных явлений* при разных клинических проявлениях заболевания (нарушения микроциркуляции, отек и венозный стаз в области очага повреждения и вызываемое ими раздражение рецепторов синувертебрального нерва);

• *совокупностью клинических симптомов и синдромов,* характерных для разного распределения функциональных блокад и разных степеней нарушений микроциркуляции.

Механизм поражения спинномозговых нервных корешков при повреждениях межпозвонковых дисков - *дистантный, сосудисто-ишемический, протрузия или грыжа механически не сдавливают нервный корешок.*

В патогенезе повреждения межпозвонковых дисков большую роль играет переключение импуль-саций через сегментарные и другие вышележащие иерархически организованные уровни соматической и вегетативной нервной системы на вазомоторы корешков - моторно-васкулярные рефлексы - таков один из механизмов отека и других микроцир-куляторных нарушений в области спинномозговых нервов.

Так как механизм клинических проявлений повреждения межпозвонковых дисков - сосудистый, то отсюда возникает изменчивость клинических проявлений под влиянием температурных, эмоциональных, лекарственных и других *провоцирующих факторов,* формирующихся рефлекторно, как следствие импульсации из различных источников:

• из кожи (во время охлаждения);

• из пораженных внутренних органов;

• из мышц и фиброзных образований;

• из тонически напряженных поясничных мышц и мышц нижних конечностей (особенно при несбалансированных движениях);
• при психофизиологических перегрузках;

• из трещин фиброзного кольца МПД при гибели фибробластов.

Различные виды дисциркуляторных корешковых расстройств могут сочетаться с асептико-воспали-тельными и другими факторами.

Важным моментом является позднее появление болевых ощущений и субъективных жалоб у больных при дегенеративных процессах в фиброзном кольце МПД. Это связано с тремя причинами.

1. Спиралевидным расположением сухожильных волокон МПД. Компенсируя повышающееся постепенно внутридисковое давление, спиралевидно расположенные волокна МПД начинают закручиваться (как завинчивающийся отверткой винт). Могут закручиваться в течение многих лет, но в конце концов лопаются и возникает разрыв (дискоз);

2. Отсутствием иннервации в МПД (иннервируются только наружные слои фиброзного кольца диска).

3. При разрушении МПД наполовину, а иногда и на $^2/_3$ появляются первые клинические проявления вертеброгенных заболеваний.

В настоящее время особое внимание в механизмах клинических проявлений вертеброгенных заболеваний уделяется нарушениям кровотока в венах эпидурально-го сплетения, прилежащих к задней поверхности диска. Ведущим фактором

формирования компремирующей структуры, включающей выпавший фрагмент пульпозного ядра, является нарушение венозного оттока на уровне очага поражения или вышележащем уровне, обусловливающее отек заднедисковой клетчатки и давление на корешок.

В поясничном отделе позвоночника сдавления корешков происходят как в межпозвонковом отверстии, так и в зоне вышележащего МПД в области манжетки, образуемой твердой мозговой оболочкой вокруг корешка. Поражение корешков обусловлено одновременным действием нескольких факторов.

1. МПД L_V-S_I в 6-10% случаев имеет меньший дорсальный размер, чем остальные, из-за более выраженного лордоза в поясничном отделе позвоночника. В этом причина того, что пролапс или экструзия этого диска может вовлечь как S1, так и L5 корешок, вызывая развитие синдрома сочетанного поражения L5 и S1 корешков.
2. При наличии большого грыжевого выпячивания, за счет отека и набухания окружающих тканей, наблюдаются не только непосредственное сдавление определенного корешка, но и поражение рядом лежащих тканей и образований за счет их ущемления в месте прохождения через ТМО вследствие изменения геометрического положения (транслокационный механизм). Для неврологической дифференциальной диагностики компрессионных синдромов от рефлекторных одним из важнейших симптомов является топография болей. Иррадиация корешковых болей по дерматомам в определенные зоны нижних конечностей позволяет диагностировать поражение конкретного нерва.

3. Выпячивание диска кзади и латерально вызывает сдавливание вышележащего сосудисто-нервного пучка чаще, чем того же уровня. Грыжа, выступающая латерально (дорсовентрально), может сдавливать корешок того же уровня, что не исключает сдавления вышележащего корешка. В поясничном отделе почти у половины больных поражается диск L_V-S_I. На втором месте - поражение диска L_{IV}-L_V, на третьем - диска I_{iii}-I_{iv}.

4. В результате образования функциональной блокады дугоотростчатого сустава и повреждения фиброзного кольца диска (не только при «простых» его разрывах, но тем более в случаях выпячивания или выпадения содержимого в позвоночный канал) происходит нарушение фиксационной способности позвоночного двигательного сегмента, вся нагрузка по амортизационной и стабилизирующей функции позвоночно-двигательного сегмента падает на МПД.

Таким образом, патология МПД вызывает совокупность строго очерченных клинических симптомов и синдромов, вначале рефлекторного характера, но по мере разрушения диска - сосудисто-компрессионного.

В **первой стадии повреждений межпозвонковых дисков,** когда наблюдается болевой синдром локального характера, без признаков компрессии нервного корешка,

люмбалгия, дорсалгия или цер-викалгия вызываются напряжением капсул, неподвижностью дугоотростчатых суставов при функциональных блокадах и разрывами фиброзного кольца в МПД, возникают функциональные блокады локального характера, с последующим вовлечением в патологический процесс сопряженного двигательного сегмента, иногда вышеили нижележащего.
Патологические изменения в МПД на ранних стадиях ведут к раздражению окончаний синуверте-брального нерва при внутридисковых перемещениях пульпозного ядра с проникновением его частичек в трещины фиброзного кольца и появлению первых болей, которые проявляются в виде люмбаго или люмбалгии, дорсалгии или цервикалгии.

Клиническая картина характеризуется следующими проявлениями.

1. Острым началом.

2. Легким или умеренно выраженным локальным болевым синдромом.

3. Легким или умеренным мышечно-тоническим синдромом.

4. Легкими статико-динамическими нарушениями или без таковых; иногда гиперрефлексией.

5. Симптомом вставания.

6. Локальной болезненностью при перкуссии остистых отростков заинтересованных двигательных сегментов.

7. Болью, в части случаев усиливающейся при перемене положения тела, кашле, чихании (люмбалгия, дорсалгия, цервикалгия).

В этой стадии повреждения межпозвонковых дисков помогают все методы лечения: медикаментозные, физиотерапевтические, бальнеологические, тепловые и др. Из методов мануальной терапии эффективны воздействия - мышечно-скелетные техники.

Люмбоишиалгическая или цервикобрахиал-гическая стадия повреждения межпозвонковых дисков характеризуется наличием функциональных блокад, кроме основного двигательного сегмента, в выше- и нижележащих, а также в I-II двигательных сегментах другого, сопряженного по кривизне, отдела позвоночника. Появляются 2-3 мм срединные выпячивания в задней части фиброзного кольца, которые вызывают более выраженные некротические явления в МПД с гибелью фибробластов, выбросом катепсинов и возникновением зоны нарушений микроциркуляции с отеком и асептическим воспалением окружающих тканей. В этой стадии повреждения межпозвонковых дисков происходит перемещение студенистого ядра назад, которое уже не справляется со своей основной функцией - амортизацией разнообразных нагрузок при сжатии и растяжении позвоночника и равномерным распределением давления между различными частями

фиброзного кольца и хрящевыми пластинками тел позвонков. Все компрессионные нагрузки переносятся на фиброзное кольцо.
Клиническая картина заболевания характеризуется следующими проявлениями.

1. Болевой синдром с иррадиацией (люмбоишиалгия, цервикобрахиалгия).

2. Умеренно выраженный мышечно-тонический синдром.

3. Незначительно выраженные статико-динамические нарушения.

4. Легкая асимметрия или повышение рефлексов.

5. Положительные или слабоположительные симптомы тонического напряжения ишиокруральных мышц и мышц бедра с развитием ишиалгии или мышц верхнелопаточной области с развитием брахиалгии.

6. Боль и тонические нарушения усиливаются после физических нагрузок и дискомфортных положений.

7. Чувствительные расстройства, как правило, в сочетании с вегетативными симптомами, гиперестезией и гипертонусом в зоне иннервации пораженного двигательного сегмента.

При ультрасонографическом исследовании МПД и заднедискового пространства у больных отмечают признаки, характерные для начальной стадии заболевания в сочетании с:

• уплощением пульпозного ядра;

• смещением пульпозного ядра в сторону;

• истончением и разволокнением фиброзного кольца;

• наличием участков повреждений фиброзного кольца (трещины, разрывы), чаще на стороне смещения пульпозного ядра;

• единичными гиперэхогенными очагами;

• протрузиями межпозвоночного диска (выпячивания внутреннего края фиброзного кольца на 2-4 мм).

При электронейромиографическом исследовании отмечается патология проксимального участка (расширение диапазона СРВ F-волн при максимальной скорости не менее 40 м/с для верхних конечностей и 30 м/с для нижних), при этом также не отмечается нарушений со стороны дистального нейромоторного аппарата.

При рентгенотомографии или магнитнорезонанс-ной томографии регистрируются срединные или заднебоковые протрузии 2-3 мм в одном или нескольких двигательных сегментах.

При анализе клинических проявлений II стадии повреждения межпозвонковых дисков у лиц с одинаковыми морфологическими признаками поражения и одними и теми же механизмами раздражения рецепторов могут развиваться разные симптомокомплексы: у одних - мышечно-тонические, у других - нейродистрофические, у третьих - нейрососудистые.

В этой стадии заболевания, так же как и в первой, при мышечно-тонических симптомокомплексах помогают все методы лечения. Восстановлению функций МПД способствует формирование грануляционной тонко- и грубоволокнистой соединительной ткани в зонах разрыва и трещин фиброзного кольца диска. При одновременном разрушении пульпозного ядра и фиброзного кольца соединительнотканный рубец (по экспериментальным данным J. Smith et al., 1970) отмечается только через 3 мес после повреждения. Очевидно, что в случаях замедления или отсутствия репаративных процессов в МПД нестабильность двигательного сегмента может существовать и более длительное время.

Нейродистрофические и нейрососудистые синдромы, по существующим представлениям, возникают в результате «ирритации симпатических образований». При раздражении рецепторов МПД шейного отдела позвоночника путем введения в них жидкости наблюдается отдача боли в область плечевого сустава с уровней $C_{III}-C_{IV}$, $C_{IV}-C_{V}$, C_{V} C_{VI}, $C_{VI}-C_{VII}$.

У одного нашего больного типичный синдром плече-лопаточного периартроза с резкой болью вегетативной окраски и ограничением подвижности в плечевом суставе возник мгновенно, во время гастроскопии, после взятия кусочка ткани слизистой желудка на биопсию. Следовательно, при синдроме плечелопа-точного периартроза существует только косвенная связь с патологией шейного отдела позвоночника.

При нейродистрофических синдромах (плечело-паточный периартроз, локтевой эпикондилез и др.) необходима комплексная терапия с включением методов мануальной терапии, лечебной гимнастики и медикаментозных блокад мышц, окружающих сустав. Только при таком подходе можно добиться положительного результата.

Сосудисто-компрессионная стадия повреждения межпозвонковых дисков характеризуется образованием в позвоночнике выпячиваний в задние, боковые или передние отделы. Необходимо отметить, что грыжевые выпячивания регистрируются современными лучевыми методами исследований у большого количества людей, но клинически никогда не проявляются - «молчащие мезпозвонковые грыжи».

Самые частые возникновения грыж в поясничном отделе позвоночника - до 90% случаев, на уровне L_{IV}-Ly и S_{I}, в заднем и задне-боковых направлениях, так как эта часть

позвоночника не прикрыта задней продольной связкой. В шейном отделе позвоночника чаще регистрируются протрузии в заднем направлении.

В III стадии повреждения межпозвонковых дисков возникает лавинообразный выброс продуктов распада (в результате гибели фибробластов), с образованием обширной зоны нарушения микроциркуляции с отеком, венозным застоем, выраженным асептическим воспалением и непосредственным сдавлением спинномозгового нерва или сосуда. Клиническая картина при этом складывается из следующих признаков.

1. Острое или подострое начало.

2. Боль лампасного характера, трудно переносимая больным, часто не зависящая от положения тела и не купирующаяся медикаментозными средствами, часто продолжающаяся днями, неделями, ночами (больные готовы согласиться на операцию, чтобы избавиться от боли).

3. Выраженная анталгическая поза и вынужденное положение туловища.

4. Выраженные статико-динамические нарушения (наклон туловища вперед при срединных межпозвоночных грыжах и в сторону при заднебоковых).

5. Гипотония, гипорефлексия или выпадение рефлексов в миотомах, иннервируемых компремируемым корешком.

6. Гипестезия или анестезия в зоне иннервации пораженного дерматома.
Это тяжелейшие больные, у которых возникают боли нестерпимого характера, со статико-динамиче-скими нарушениями. К многообразным провоцирующим факторам относятся:

• физические перегрузки, некоординируемые движения и поднятие тяжестей, ведущие непосредственно к появлению дополнительных разрывов в фиброзном кольце, лавинообразному увеличению продуктов распада и возникновению асептического воспаления, отека и набуханию мягких тканей, нарушениям микроциркуляции с венозным стенозом и, как следствие, появлению резкой боли - до 40% случаев;

• психофизиологические нагрузки, после которых меняется тоническое напряжение мышц, что приводит к изменению кривизны позвоночника на доли мм; при наличии у больного клинически не проявляющейся «молчащей» межпозвонковой грыжи при изменении кривизны позвоночника усиливается давление на окружающие мягкие ткани, увеличивается натяжение задней продольной связки - возникает боль вначале местного, а затем иррадиирующего характера в 40% случаев.

В одних случаях спинномозговой корешок может натягиваться над грыжевым выпячиванием, расположенным медиально от корешка. В ответ на это создается рефлекторная мышечно-тоническая установка, при которой натяжение корешка уменьшается. Больной наклоняется в больную сторону, и образуется

контралатеральный сколиоз. В других случаях корешок может натягиваться над грыжевым выпячиванием, расположенным латерально, больной отклоняется в противоположную сторону и сколиоз оказывается на этой же стороне. При альтернирующем (переменном) сколиозе грыжевые выпячивания чаще всего располагаются срединно, иногда находят два грыжевых выпячивания.

При анализе пространственного расположения межпозвонковых грыж в поясничном отделе позвоночника срединная локализация выявлена в 15,3% случаев, заднебоковая - в 83,8%, фораменальная – в 0,9% (Ситель А.Б., 2008, 2014).

У больных со срединными межпозвонковыми грыжами вертеброгенный синдром характеризовался ста-тико-динамическими нарушениями с анталгической позой, вынужденным наклоном туловища вперед, в части случаев до 90°, сколиозом, кифозом, часто грубым, выраженным ограничением наклона назад и в сторону дуги сколиоза. Наклон вперед у больных ограничен не был. Больные в постели принимали позицию с максимальным сгибанием поясничного отдела позвоночника, приподнятой головой и сгибанием нижних конечностей в коленных и тазобедренных суставах, чем достигали увеличения просвета позвоночного канала в переднезаднем направлении.

У больных с заднебоковыми и фораменальны-ми грыжами наблюдались моно- и полирадикуляр-ные поражения корешков на одном, двух или трех уровнях. Компрессионный синдром характеризовался анталгической позой, вынужденным положением туловища с отклонением в сторону с ограничением наклона вперед от 15 до 45°, резко выраженной болью, усиливающейся при кашле, чихании. Больной мог находиться в покое без болевых ощущений не более часа. Симптомы натяжения нижнепоясничных корешков были выражены у всех больных, ахиллов рефлекс был снижен или отсутствовал.

До 60% случаев у этой категории больных отмечались явления радикулопатии в виде фибриллярных подергиваний мышц, гипестезии в зоне иннервации корешков L_{IV}, L или S_{I}.

Мануальная терапия механически отодвигает грыжевое содержимое от сосудисто-нервного пучка, что приобретает особенно большое значение для формирования нового двигательного стереотипа, необходимого для нормального функционирования позвоночника и мышечной составляющей.

В качестве критериев клинической эффективности при лечении повреждения межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника мы использовали регресс болевого синдрома, восстановление функции позвоночника и мышечной составляющей (вер-тебральный синдром). При оценке восстановления функции позвоночника исходили из понятия о нем как о едином целостном органе. При восстановлении функции позвоночника у больного достигался объем движений в поясничном отделе позвоночника при сгибании, разгибании и боковых наклонах,

характерный для нормального функционирования. Но при исследовании пассивных движений у него оставалось ограничение подвижности в пояснично-крестцо-вом переходе или между L_{IV}-L_{V}. Вышележащие отделы позвоночника брали на себя функцию движения. В связи с этим формировался и новый двигательный стереотип. Больной мог сказать, что до болезни при сгибании в поясничном отделе позвоночника доставал кончиками пальцев рук пола, а после лечения не может. Оба варианта характерны для нормальной функции сгибания в поясничном отделе позвоночника, поэтому мы считали, что функция восстановилась.
Основными критериями эффективности лечения дискогенной болезни мы считали исчезновение болевых ощущений и симптомов натяжения. Если по-прежнему оставались выпавший ахиллов рефлекс или нарушения чувствительности, которые больного не беспокоили, мы полагали, что клиника диско-генной болезни регрессировала. Если после лечения функция тыльного сгибания стопы не восстановилась, то говорить о полном клиническом выздоровлении было нельзя.

При синдроме паралитического ишиаса у больных утрачивается возможность разгибания стопы в голеностопном суставе и пальцев, отведения стопы и пронации ее наружного края. Стопа вяло свисает и ротирована кнутри. Пальцы согнуты в проксимальных отделах. Стопа принимает вид «лошадиной стопы» *(pes equinovarus)*. Зона расстройств чувствительности распространяется на передненаружную поверхность голени и тыл стопы, включая первый межпальцевый промежуток. Ахиллов рефлекс снижается, и исчезает рефлекс с сухожилия длинного разгибателя большого пальца стопы.

При восстановлении двигательных функций у больных с синдромом паралитического ишиаса мануальная терапия может применяться на ранней стадии как вспомогательный метод, улучшающий патогене-ческую ситуацию в зоне поражения корешка (улучшение венозного оттока, уменьшение патологической афферентации и др.). Считается, что если в течение 3 мес после наступления пареза или паралича положительных сдвигов не отмечено, то прогноз восстановления двигательных функций сомнителен. Поэтому больным с синдромом паралитического ишиаса необходимо как можно раньше назначать реабилитационные мероприятия.

Нами разработан метод комплексного лечения, когда больным вместе с мануальной терапией назначаются антихолиэстеразные препараты и грязевые или парафиновые аппликации на паретичную стопу. Инъекции антихолиэстеразных препаратов (галан-тамин или неостигмина метилсульфат по 1 мл 0,05% раствора) проводят за 40 мин до аппликаций. Грязевые аппликации на паретичную стопу начинают с температуры 36 °С, в течение 5-6 процедур доводят до 46 °С и при температуре 46 °С проводят 10-12 процедур. Больным обязательно дается инструкция - пытаться проводить во время процедуры разгибание (тыльное сгибание) стопы в ритме повторяющихся ритмических

движений в количестве 12-15, перерыв, повторить не менее 3-4 раз. Фазы чередования повторяются в процессе грязевой аппликации в течение 15-20 мин.
Положительный эффект комплексного лечения повреждения межпозвонковых дисков не может быть продолжительным, если пациент не будет обучен правильному поведению в зависимости от расположения патоморфологического субстрата. Следует исключить и ограничить определенные движения, по крайней мере, на период лечения - до 1-2 лет. *Обоснование:* необходимо исключить*физические перерастяжения задней продольной связки, что приводит к ее хронической травматизации, бесконтрольной регенерации поврежденных тканей и к преждевременному фиброзу в результате заживления вторичным натяжением*. Увеличивается коллагеновая масса, но уменьшается физиологическое соответствие связки норме. Продуцируемые фибропластами волокна вырастают как вдоль продольной связки, так и поперек. Вновь образованной связке недостает предела прочности на растяжение и разрыв.

Стадия фибротизации МПД характеризуется перерождением коллагенового хряща в хрупкий гиалиновый, который не может выполнять амортизирующих функций. При наличии охранительного двигательного режима болевой синдром в этой стадии заболевания регрессирует. С течением времени как в подверженном дегенеративным изменениям студенистом ядре, так и в выпавшей его части происходят процессы фибротизации, оссификации и кальцинации с заменой гиалинового хряща соединительной тканью. Это приводит к сморщиванию и уплотнению МПД со склерозированием костной ткани под гиалиновым слоем замыкательных пластинок (в результате повышенного давления). На рентгенограмме наблюдается снижение высоты МПД. В результате снижения межпозвонковой щели и неравномерной нагрузки на структурные элементы дугоотростчатых суставов в них также происходят дегенеративные изменения типа деформирующего артроза. Это приводит к сужению суставной щели, склерозированию костной ткани под хрящевым слоем, внесуставному фиброзу, оссифика-ции окружающей ткани, не сопровождающейся болевым синдромом. Но при полном замещении соединительной тканью МПД в пораженном двигательном сегменте появляется шевеление, а пассивное движение выявляемые при мануальной диагностике. Это может свидетельствовать о восстановлении каких-то амортизационных свойств МПД и нуждается в дельнейшем изучении.

28.5.8. Особенности проведения мануальной терапии в пожилом возрасте

Основные особенности проведения мануальной терапии в пожилом возрасте можно сформулировать следующим образом.

• Применяют мануальные воздействия умеренной интенсивности (не вызывающие значительных сдвигов со стороны сердечно-сосудистой, нервной и других систем).

• Не следует осуществлять в течение дня более одной процедуры мануальной терапии, проводить через день, чередуя с другими видами физического воздействия - массажем, физиотерапией.

• С осторожностью применять методы суставной мануальной терапии. Более рационально использовать методы околосуставных дисфункций, окружающих дугоотростчатые суставы тканей.

• Необходимо более тщательно контролировать реакцию организма на проводимое лечение.

При оценке эффективности проведения мануальной терапии учитывают динамику субъективных ощущений больного (выраженность болей, объем движений в позвоночнике), клинической симптоматики (тонус паравертебральных мышц, положение верхушек остистых отростков позвонков), результатов инструментальных исследований (например, показатели мозгового кровообращения, по данным УЗДГ, при мануальной терапии на шейном отделе позвоночника и др.).

В целом мануальная терапия - высокоэффективный метод лечения при неврологических проявлениях заболеваний позвоночника (естественно, при условии ее квалифицированного применения). Мануальную терапию можно использовать на доклинических стадиях заболевания и в периоды ремиссии, для того чтобы предотвратить манифестацию клинических проявлений вертеброгенных заболеваний как самостоятельный способ и в сочетании с другими видами лечения.

28.5.9. Возможные осложнения

Если соблюдать показания и противопоказания к проведению мануальной терапии, осложнения возникают крайне редко. Чаще всего причиной осложнений является недостаточная квалификация мануального терапевта. Например, интенсивные воздействия при грыже МПД с разрывом фиброзного кольца могут привести к выпадению студенистого ядра в спинномозговой канал с поражением спинного мозга или спинномозговых нервов. Возможны переломы тел позвонков при метастазах опухоли в позвоночник, повреждение спинномозгового корешка или позвоночной артерии при остеофитах. Более частое осложнение - увеличение нестабильности позвоночных сегментов при частых коррекциях (особенно в шейном отделе), что приводит к обострению клинических симптомов и ухудшению состояния больного после кратковременного улучшения. Вместе с тем мягкие методики мануальной терапии (миофасциальный рилиз, краниоспинальные техники и т.п.) не приводят к вышеупомянутым осложнениям резких манипуля-ционных приемов.

Методики мануальной терапии, направленные на ликвидацию соматических околосуставных дисфункций, целесообразно использовать каждому врачу-неврологу в повседневной практике.

28.5.10. Заключение

Оказалось, что в основе всех разнообразных клинических проявлений вертеброгенных заболеваний важнейшую этиопатогенетическую роль играет функциональная блокада сустава, которую можно эффективно ликвидировать методами мануальной терапии.

На основании практического опыта и успешного лечения пациентов с тяжелыми компрессионно-корешковыми и компрессионно-сосудистыми верте-брогенными заболеваниями определены следующие положения:

• основные этиопатогенетические факторы вер-теброгенных заболеваний - функциональные блокады суставов, которые формируют совокупность клинических симптомов и синдромов;

• характерное распределения функциональных блокад при разных клинических проявлениях вертеброгенных заболеваний;

• характерные патогенетические факторы в виде разной степени выраженности дисциркулятор-ных явлений: нарушения микроциркуляции, отека и венозного стаза в области очага поражения при разных клинических проявлениях вертеброгенных заболеваний.
Мануальная терапия как медицинская специальность внесла свой весомый вклад в современную медицину, обогатив теоретическими и практическими предложениями:

• о целостном двигательном стереотипе человека, закодированном в кратковременной и долговременной памяти;

• о роли компенсаторного фактора в виде функциональных ограничений пассивной подвижности - функциональных блокад суставов;

• о значении сосудистого фактора в клинических проявлениях вертеброгенных заболеваний.

Мануальная терапия объединила в единую систему ранее разрозненные знания и единично существовавшие сведения.

Мануальная терапия сочетает в себе все преимущества неврологии с ее точностью постановки тонического диагноза и эффективность нейрохирургии как лечебного воздействия, и в новом тысячелетии на основании высоконаучных достижений займет достойное место в ряду других медицинских специальностей, уменьшающих страдания больных.

Список литературы

1. Асс Я.К. Пояснично-крестцовый радикулит (клиника и хирургическое лечение). М.: Медицина, 1971. 188 с.

2. Беляков В.В. Спондилогенные болевые синдромы (структуральныеи функциональные аспекты). Обнинск, 2014. 239 с.

3. Веселовский В.П. Практическая вертеброневроло-гия и мануальная терапия. Рига, 1991. 152 с.

4. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Бурд Г.О. Методы исследования в неврологии и нейрохирургии. М., 2000. 255 с.

5. Динабург А.Д., Рубашева А.Е. Заболевания нервной системы при дегенеративных процессах позвоночника. Киев, 1967. 280 с.

6. Красноярова Н.А., Никонов С.В. Поясничный отдел позвоночника, биомеханические нарушения и их коррекция // Руководство для врачей. Алматы, 2013. 144 с.

7. Кузьминов К.О. Клинико-ультрасонографическая диагностика рефлекторных и компрессионных синдромов поясничного остеохондроза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.

8. Кузьминов К.О. Ультразвуковая оценка состояния эпидурального пространства у больных с диско-генной болезнью поясничного отдела позвоночника // Мануальная терапия. 2001. № 3. С. 67-71.

9. Кузьминов К.О. Применение новых ультразвуковых технологий у больных с дискорадикулярным конфликтом поясничной локализации // Мануальная терапия. 2004. № 2.

10. Мохов Д.Е. с соавт. Остеопатическая диагностика соматических дисфункций // Клинические рекомендации. СПб., 2015.

11. Небожин А.И. Неврологические проявления функциональных биомеханическихнарушений в шейном отделе позвоночника и ранних стадий шейного остеохондроза: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2015. 130 с.

12. Нефедов А.Ю. Патогенез и диагностика спондило-генной недостаточности кровообращения в вертебраль-но-базилярной системе. Новые подходы к лечению: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. 248 с.

13. Новосельцев С.В., Малиновский Е.Л., Смирнов В.В., Саввова М.В., Лебедева В.В., Елисеев Н.П. Особенности биомеханических нарушений в позвоночнике при протрузиях и грыжах межпозвонковых дисков // Мануальная терапия. 2010. №2 (42). С. 38-47.

14. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология). М., 2003. 441 с.

15. Ситель А.Б. Мануальная терапия: руководство для врачей. М.: Русь, 1998. С. 306.

16. Ситель А.Б. Мануальная терапия спондилоген-ных заболеваний: руководство для врачей, утверждена Ученым советом Минздрава РФ. М.: Медицина, 2008. С. 406.

17. Ситель А.Б. Мануальная терапия: руководство для врачей. М.: Бином, 2014. 467 с.

18. Шарапов И.Н. Клинические и ультрасонографи-ческие сопоставления у пациентов с болевыми синдромами шейного остеохондроза: дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.

19. Cyriax J. Orthopaedic beds // Brit. Med. J. 1975. Vol. 3, N 5977. P. 231.
20. Lewit K. Manualle medizin. Leipzig, 1987. P. 345.

21. Stoddard A. Lehrbuch der osteopathischen Technik an Wirbelsaule und Becken. Stuttgart: Hyppokrates Verl., 1979.

22. Sitel A.B., Kuzminov K.O., Bakhtadze M.A. Degenerative, dystrophic processes of the cervical spine and haemodynami c failure in the vertebrobasilar system // Manual Medizin. 2011. Vol. 49. Issue 2. P. 91-98.

28.6. РЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ

Т.Н. Авакян

Рефлексотерапия - лечебная система, основанная на принципах рефлексологии, осуществляемая посредством различного воздействия на ткани организма, контролируемая и реализующаяся через ЦНС.

Учитывая терминологическую путаницу, идентичность таких терминов, как «иглотерапия», «иглоукалывание», «иглорефлексотерапия», «акупунктура», считаем необходимым предложить следующую сокращенную унифицированную терминологию и классификацию.

28.6.1. Классификация видов рефлексотерапии

По месту воздействия рефлексотерапию классифицируют следующим образом:

• корпоральная - на точки тела;

• аурикулярная - на точки ушной раковины;

• краниальная - на точки и зоны головы;

• периостальная - раздражение надкостницы;

• подошвенная (педопунктура);

• ладонная (манопунктура, Су-Джок);

• назальная - на точки носа:

◊ экзоназальная;

◊ эндоназальная;

• оральная - на точки слизистой оболочки щек, губ и др.

По методу воздействия рефлексотерапию разделяют на следующие виды. Механическая:

• прессорефлексотерапия - воздействие на поверхностные механорецепторы давлением;

• иглорефлексотерапия (классическая акупунктура) - введение игл для воздействия на все виды механорецепторов и ноцицепторов;

• микроиглорефлексотерапия - пролонгированное введение микроигл, кнопок;
• цуборефлексотерапия (Япония) - микропрессо-рефлексотерапия, то есть наложение металлических шариков на область определенных точек, пролонгированное давление на механорецепторы;

• периостальная игольчатая;

• поверхностная - раздражение многоигольчатым валиком, молоточком;

• вибрационная (вибромассаж) - механические колебания частотой 50-200 Гц в течение 20-30 мин;

• ультразвуковая;

• иглоаппликационная;

• вакуумная - баночный массаж.

Электрическая, или электропунктура, - воздействие постоянным или переменным током в непрерывном или импульсном режиме на все точки и зоны:

• электрорефлексотерапия - поверхностная электростимуляция;

• чрескожная электростимуляция нервов - один из методов противоболевой электростимуляции в зонах кожной проекции боли;

• электроиглорефлексотерапия, или электроакупунктура, - глубокая электростимуляция точек через иглы;

• метод Риодараку (Ryodaraku) - метод, основанный на феномене Риодараку повышенной электропроводности определенных точек в области кистей и стоп;

• метод Фолля.

Электромагнитная (лучистая) - биоэнерготерапия:

• лазерорефлексотерапия (лазеропунктура);

• магниторефлексотерапия;

• микроволново-резонансная рефлексотерапия;

• электростатическая рефлексотерапия - применение электростатического поля и искрового разряда.

Термическая - воздействие температурой:

• терморефлексотерапия - бесконтактное прогревание точек и зон, воздействие на терморецепторы;

• термоожоговая рефлексотерапия - локальное прижигание в области точек, цзю-терапия, мок-са-терапия;

• термоиглорефлексотерапия - прогревание через введенные в точки иглы, воздействие на механо-, терморецепторы и ноцицепторы;

• криорефлексотерапия - криогенное воздействие;

• криоиглорефлексотерапия.

Лекарственная, или фармакопунктура:

• аквапунктура - введение дистиллированной воды, изотонических растворов;

• прокаиновые блокады;

• введение лекарственных средств в триггерные точки;

• сывороточная рефлексотерапия;

• введение лекарств в точки-«глашатаи» и точки «согласия»;

• нейротерапия - метод «шрамовых» инъекций;

• мезотерапия - множественные внутрикожные инъекции в зонах Захарьина-Геда;

• методика Эдагавы - инъекции растворов в мышечную ткань (при мышечных спазмах);

• остеопунктура - введение лекарств в надкостницу и др.

Комбинированная на биоактивные точки и зоны:

• электрофорез, микроэлектрофорез;

• гидротерапия;

• аэроионотерапия.

Имплантационная:

• кетгут;

• другие нити.

Малое кровопускание и др.

28.6.2. Показания и противопоказания к рефлексотерапии

28.6.2.1. ПОКАЗАНИЯ

Рефлексотерапию широко применяют при следующих заболеваниях и состояниях:

• заболеваниях ПНС (радикулиты, невриты, парезы, параличи, невралгии);

• неврозах (неврастения, истерия, логоневроз, ночной энурез);

• функциональных гиперкинезах (тики, блефаро-спазм);

• вегетативно-сосудистой дистонии;

• начальных проявлениях атеросклероза, эндарте-риита, ревматического васкулита;

• вегетативно-сосудистых пароксизмах периферического генеза (симпатоганглиониты, соляриты, болезнь Рейно, мигрень, болезнь Меньера);

• эндокринных нарушениях (гипоталамический синдром, тиреотоксикоз, диабет, климакс);

• вазомоторно-аллергических состояниях (крапивница, отек Квинке, вазомоторный ринит);

• бронхолегочных заболеваниях (бронхиты, бронхиальная астма);
• патологии ЖКТ (дискинезии, язвы, эрозии);

• заболеваниях опорно-двигательного аппарата обменного, ревматического, травматического происхождения;

• кожных болезнях (нейродермиты, экземы и др.);

• болезнях ЛОР-органов (риниты, синуситы, отиты, тонзиллиты и др.).

Кроме того, существуют данные о положительном влиянии рефлексотерапии при ряде других заболеваний.

• Остаточные явления нарушения мозгового кровообращения.

• Эпилепсия.

• РС.

• Паркинсонизм.

• Прогрессирующая мышечная дистрофия.

• Полиомиелит.

• Детский церебральный паралич.

28.6.2.2. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

• Новообразования любого характера и любой локализации.

• Острые инфекции, лихорадка.

• Хронические инфекции (туберкулез, бруцеллез) в стадии обострения.

• Органические заболевания сердца, легких, печени, почек в стадии декомпенсации.

• Резкое истощение.

• Грудной и старческий (более 75 лет) возраст.

• Психозы.

• Острые болевые синдромы невыясненного гене-за.

• Беременность.

• Состояние после тяжелой физической нагрузки, бега, горячей ванны.

Следует учитывать, что некоторые пациенты не переносят отдельные виды или любой из методов рефлексотерапии. У них могут развиться сосудистые реакции вплоть до шока и коллапса, а также аллергические реакции в виде локальных кожных высыпаний на месте воздействия или генерализированных процессов по типу анафилаксии или токсико-аллерги-ческого дерматита. Во избежание этого необходимо тщательно изучить анамнез больного.

Отдельные пациенты резистентны к процедурам рефлексотерапии. В аспекте традиционной восточной медицины первичная резистентность зависит от «энергетической недостаточности» больного. Это состояние чаще встречают у пожилых, ослабленных больных, при инфекциях, интоксикациях, алкоголизме. Имеют значение масса тела, склероз сосудов, биохимические показатели крови и т.д. Вторичную резистентность обнаруживают через некоторое время после начала лечения. Она может возникнуть на фоне слишком интенсивного и/или продолжительного лечения. В таких случаях целесообразнее проведение прерывистого курса лечения. Эффективность лечения во многом зависит от предшествующего состояния больного. Врач должен постараться определить индивидуальные особенности больного, его реактивность, иммунитет, функциональное состояние нервной системы, провести анализ каждого проявления болезни. При выборе соответствующих точек следует учитывать возраст больного, физиологические циклы (климакс, менструальный цикл, беременность), предшествующее лечение.

28.6.3. Основные методы рефлексотерапии

В настоящее время применяют различные методы рефлексотерапии при воздействии на акупунктурные точки. Эффективность методов лечения зависит от их соответствия состоянию больного и патологическим нарушениям. Это возможно только при правильной оценке состояния больного, верной диагностике с позиций западной и восточной медицины и хорошем знании возможностей отдельных методов лечения. Наиболее эффективно комплексное лечение с применением различных методов рефлексотерапии, поэтому целесообразно использовать сочетание различных методов во время одного сеанса.

28.6.3.1. ПРОГРЕВАНИЕ И ПРИЖИГАНИЕ

Прогревание и прижигание (терморефлексотерапия, цзю) - один из основных методов лечения восточной традиционной медицины наряду с методом классической акупунктуры.

Ввиду климатических особенностей большей части территории России, высокой частоты простудных заболеваний термопунктура должна найти самое широкое применение и в нашей стране.

Прогревание - умеренное тепловое воздействие на акупунктурную точку. **Прижигание** - сильное тепловое воздействие на акупунктурную точку с развитием местного ожога I-III степени. Классическим методом воздействия в восточной медицине служит применение полынных сигар или конусов.

В современной рефлексотерапии применяют также другие методы теплового воздействия на акупунктурные точки, вызывающие локальное повышение температуры кожи до 45 °С: инфракрасное излучение, горчичники, горячий воздух, горячий пар, которые с помощью конусообразных приспособлений можно направить на область акупунктурной точки узким потоком, и др. Однако их преимущества перед традиционными для Востока методами прогревания (полынными сигарами или конусами) сомнительны.

Механизм действия

Механизм действия терморефлексотерапии нельзя считать окончательно изученным.

С точки зрения западной медицины тепловое воздействие вызывает раздражение прежде всего тепловых рецепторов (терморецепторов), что приводит к образованию брадикинина, местной сосудорасширяющей реакции. Афферентная импульсация в области акупунктурной точки сопровождается реакциями на сегментарном и гипофизарно-гипоталамиче-ском уровнях. Эти реакции имеют адаптационно-трофическую направленность и включают эфферентную реакцию гипофизарно-надпочечнико-адреналовой системы в виде адаптационного синдрома, имеющего в своей основе нервно-рефлекторную реакцию с последующим подключением гуморально-эндокрин-ного звена. Реакция со стороны сосудистой системы проявляется в виде кратковременного сужения, а затем расширения сосудов во время процедуры, замедления пульса, некоторого повышения АД. Длительное применение термопунктуры при повышенном или пониженном АД приводит в известной степени к его нормализации.

M. Kimura и соавт. (1988) экспериментально установили, что прогревание наряду с другими лечебными эффектами стимулирует регионарную иммунную активность.

При легкой степени прогревание вызывает умеренное раздражение кожи (соответствующее I степени ожога), оказывающее терапевтическое воздействие в течение 3-5 дней. Более сильное прогревание и прижигание вызывают ожог II-III степени с образованием рубца, продолжительность действия составляет до 3-4 нед. При прижигании выделяющиеся биоактивные вещества воздействуют на хеморецепторы.

Таким образом, прогревание и прижигание оказывают сложное, часто многофазное местное и общее действие, причем основным бывает стимулирующий характер действия. Значительно реже термопункту-ра оказывает седативное, тормозящее воздействие, например, уменьшение воспаления при укусах насекомых, кожных заболеваниях.
С точки зрения восточной медицины любое прогревание и прижигание оказывает тонизирующее, усиливающее жизненную энергию действие. По сравнению с классической иглотерапией прогревание действует медленнее, но в течение более длительного промежутка времени.

Методика проведения

Для термопунктуры используют различные источники тепла с возможностью ограниченного по площади термического воздействия дистантного или контактного типа.

Дистантное прогревание

Дистантное прогревание **показано** при артритах, плечелопаточном периартрозе, люмбаго, диспепсии, нарушениях менструального цикла и многих других состояниях. Основным методом дистантной термо-пунктуры служит прогревание сигарами, которые сделаны из полыни, предварительно высушенной в тени и измельченной.

Полынные сигары поступают в нашу страну из различных восточных стран, чаще из Китая. Однако они сравнительно дороги, поэтому многие специалисты делают их сами. Для этого собирают листья полыни обыкновенной, или чернобыльника, *Artemisia vulgaris* из семейства хризантем. Листья полыни обыкновенной содержат эфирные масла, углеводы, белковые вещества, в народной медицине их широко применяют при гинекологических заболеваниях, геморрое, эпилепсии и других патологических состояниях. Этот вид полыни растет в нашей стране в средней полосе повсеместно. Следует иметь в виду, что другие виды полыни (полынь горькая, *Artemisia absintus*, известная по горькой настойке, абсенту, полынь цитварная, *Artemisia cina* и др.) для изготовления полынных сигар и конусов не применяют.

Методика дистантного прогревания. Сигару зажигают и помещают над выбранной акупунктурной точкой или областью на расстоянии приблизительно 2 см. Длительность процедуры - до появления чувства тепла и гиперемии, обычно 15-30 мин.
Полынь не горит, а тлеет. Тлеющий конец полынной сигары дает инфракрасное излучение, оказывающее преимущественное тепловое воздействие на ткани. Процедура вызывает появление приятного ощущения тепла и создает возможность постепенного и длительного прогревания кожи и подлежащих тканей без образования

ожога (температура прогреваемых участков кожи может повышаться через несколько минут до 43-45 °С без образования сильного ожога и рубца).

Различают **3 вида воздействия** при дистантной термопунктуре: стабильное, прерывистое («клюющее», цзю) и утюжащее.

• **При стабильном** воздействии теплоизлучатель устанавливают на таком расстоянии от поверхности кожи в зоне акупунктуры, чтобы больной испытывал выраженное ощущение тепла в этой области. Длительность процедуры составляет 5-10 мин и более. Оказывает сильное раздражающее, тормозящее воздействие.

• **Прерывистое** («клюющее») воздействие заключается в ритмичном приближении к биоактивным точкам и удалении от них теплоизлучателя с получением кратковременного ощущения жгучего тепла. Длительность процедуры составляет 2-5 мин. Оказывает слабое раздражающее, стимулирующее воздействие. Часто применяют при вялых параличах, артериальной гипотензии и синкопальных состояниях.

• **Утюжащее** воздействие предусматривает прогревание не только акупунктурной, но и сравнительно большой зоны путем непрерывного перемещения теплоизлучателя на близком расстоянии от кожи параллельно прогреваемому участку тела. Поскольку при этом методе тлеющий конец сигары постоянно находится в движении, то даже при значительном приближении его к коже сильного чувства жжения и ожога не возникает. Этот метод оказывает в определенной степени успокаивающее действие и особенно эффективен при различных кожных и аллергических заболеваниях: нейродермите, экземе, облысении, а также при болевых синдромах, мышечном напряжении, судорогах и др. **Непосредственная (контактная, термоожоговая) терморефлексотерапия**

Наиболее широко используют конусы, изготовленные, так же как и сигары, из высушенной и измельченной полыни-чернобыльника. В Японии, Китае и других восточных странах такая измельченная полынь известна как мокса, ее продают в виде шерстевидной, бурого цвета массы, расфасованной в большие целлофановые пакеты или бумажные коробки. Можно пользоваться самостоятельно приготовленной моксой из собранных, высушенных и измельченных листьев полыни обыкновенной.

Выделяют следующие **варианты контактной термопунктуры:** наложение непосредственно на акупунктурные точки и контактное непрямое прогревание через слой соли.

Наложение непосредственно на акупунктур-ные точки различных веществ (моксы) в виде конуса, которые при горении оказывают термическое воздействие, состоит в следующем.

Перед процедурой из полыни формируют конусообразный слепок, обычно величиной с маленькую горошину или чуть больше. Самый маленький конус по величине сопоставим с зерном пшеницы, самый большой - с величиной боба. Более целесообразно пользоваться небольшими конусами. Сформированный тем или иным способом конус накладывают на кожу и поджигают. Для поджигания во избежание ожога лучше пользоваться беспламенными спичками, жертвенными палочками, применяемыми на Востоке в буддийских храмах вместо свечек (*xiang*-палочки).

Выделяют 2 варианта прямого прижигания: с образованием рубца и без него.

• При методе **с образованием рубца** перед процедурой для усиления раздражающего действия область точки смазывают чесночным или луковым соком. Зажженный конус на этой точке оставляют как можно дольше, желательно до полного сгорания. После удаления первого конуса (можно просто сбросить его пинцетом в плотно закрывающуюся металлическую емкость с водой) на точку кладут и поджигают следующий конус, повторяя всю процедуру 5-10 раз. В результате этого метода обычно образуется ожог II-III степени с образованием волдыря и последующим рубцеванием в течение 2-3 нед.
• В древности считали, что только такое прижигание - с образованием пузыря с серозным содержимым (цзю-чуан) - может оказать лечебное воздействие.

• В настоящее время этот метод применяют восточные специалисты при хронических заболеваниях, в частности при бронхиальной астме и др. Прижигают точки в закрытых одеждой областях. Не используют точки кистей рук, лица и других открытых областей тела.

• Прямое прижигание **без образования рубца** проводят аналогичным, но более щадящим образом. Кожу предварительно смазывают вазелином, конус удаляют после сгорания приблизительно двух третей - при появлении у пациента чувства легкого жжения. После удаления первого конуса можно повторить процедуру со следующими конусами, всего 3-6 раз. Реже применяют прогревание большим количеством конусов, иногда до 50-100 на одну точку. При этом методе не образуется сильного ожога и рубца. Применяют при хронических заболевания дефицитного типа и заболеваниях, вызванных холодом, например, при хронической диарее, хроническом бронхите, рините, простудных заболеваниях. В Японии различные варианты контактного прямого прижигания используют для удаления бородавок. Прижигание самой большой бородавки приводит к исчезновению расположенных вокруг нее меньших бородавок без прижигания. Кроме того, этот метод применяют для удаления мозолей и усиления роста волос при очаговом облысении (вокруг места прижигания растут волосы).

Контактное непрямое прогревание через слой соли (зубчик чеснока или имбиря) с отверстием диаметром 2 мм. При всех этих методах на кожу кладут прослойку из вещества, на которую сверху помещают зажженный конус. Конус

снимают после того, как кожа вокруг него слегка покраснеет. Если больной до покраснения чувствует сильное жжение, на кожу под прослойку кладут небольшой лист бумаги. Если кожа после сжигания одного конуса не покраснела, кладут следующий.
Этот метод применяют при болях в животе дефицитного типа, тошноте и др.

В Японии метод непрямого контактного прижигания применяют для стимуляции родов. Как показывает опыт японских специалистов, даже в тех случаях, когда введение окситоцина неэффективно, прижигание вызывает родовые схватки, в связи с чем акушеры часто приглашают специалистов по чжэнь-цзю-терапии. Кроме того, они используют этот метод у детей при раздражительности, судорогах и ночном энурезе, а также для лечения и профилактики обострений хронических заболеваний.

Более целесообразно проведение термопунктуры при хронических заболеваниях. Этот метод эффективен при лечении кожных заболеваний, в частности, с явлениями экссудации (например, мокнущей экземы), алопеции.

Клинический опыт показывает, что термопунктура также эффективна при лечении артериальной гипо-тензии, бронхиальной астмы, холецистита, артрита, неврита седалищного нерва, а также при головных болях.

Сравнивая показания к прогреванию и классической акупунктуре, можно сказать, что прогревание более показано при хронических заболеваниях, иглорефлексотерапия - при острых. Прогревание чаще применяют у больных со слабой конституцией, у ослабленных больных, а иглорефлексотера-пия предпочтительнее при синдромах избытка. Иглорефлексотерапию лучше проводить в утренние часы, цзю - вечером.

Противопоказания

Противопоказания к термопунктуре те же, что и к классической иглотерапии. Методы рефлексотерапии не следует применять при резком истощении, после длительной болезни, у онкологических больных, при болях в животе неясной этиологии, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, хронических прогрессирующих инфекционных заболеваниях и некоторых других состояниях. При этом в связи со стимулирующим характером прогревание и прижигание особенно противопоказаны при высокой температуре, сильном кровохарканье, беременности, остро развившемся заболевании.
Прогревание и прижигание можно сочетать с другими методами. Наиболее часто их сочетают с классической акупунктурой.

28.6.3.2. ПОВЕРХНОСТНАЯ ИГЛОРЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ

Поверхностная иглорефлексотерапия *(pi fu,* «пи фу») включает воздействие на акупунктурные точки, биологически активные зоны и области валиком, многоигольчатым молоточком или пучком игл. Различные виды поверхностной

иглорефлексотера-пии - вариант быстрого поверхностного иглоукалывания одной иглой, которое можно осуществлять быстрым нанесением серии уколов обычной акупун-ктурной иглой. Однако подобный способ воздействия непроизводителен, требует больших затрат времени и технически сложен, поэтому такой метод применяют сравнительно редко. Обычно вместо этого используют описанный ниже метод поверхностной иглореф-лексотерапии многоигольчатым молоточком, пучком игл или валиком.

Метод поверхностной иглотерапии был известен в древнем Китае и описан как особый вид поверхностного иглоукалывания - «ян-цы». Сначала его использовали главным образом у детей, поэтому он был известен также как детский.

В настоящее время его широко используют у взрослых. Мы его применяем почти у всех больных в качестве вводной или заключительной процедуры при проведении сеанса классической иглотерапии и других методов рефлексотерапии. Реже поверхностную иглотерапию используют в качестве монотерапии.

Механизм действия

Поверхностная иглорефлексотерапия вызывает механическое раздражение в соответствующих точках и зонах, что приводит к увеличению электропроводности кожи и усилению местного кровообращения. Кроме того, воздействие на акупунктурные точки и биологически активные зоны, рефлекторно связанные с соответствующими функциональными системами, вызывает изменение в соответствующих центрах их регуляции.

Показания и противопоказания

Поверхностную рефлексотерапию назначают при очень широком круге заболеваний. Особенно она **показана** при хронических процессах, неврозах, вегетативно-сосудистой дистонии, ночном энурезе и др. Наиболее часто поверхностную рефлексотерапию сочетают с другими видами рефлексотерапии. При этом поверхностную многоигольчатую акупунктуру используют в качестве вводной процедуры или в конце сеанса. Метод применяют также в тех случаях, когда по каким-либо причинам противопоказано классическое иглоукалывание или иные методы лечения (например, в педиатрической практике).

Противопоказано применение поверхностной рефлексотерапии только при местных изменениях кожи. Нежелательно применение этого метода при острых болевых синдромах.

Используют многоигольчатые молоточки. В некоторых случаях можно применять специальные трубки с иглами. В трубке существуют отверстия только для прохождения острия иглы. Раздражение проводят легким постукиванием по необходимым зонам рабочей поверхностью трубки. Также разработан еще один способ многоигольчатого

раздражения - иглоиппли-кация (Кузнецов И.И., 1981), при котором воздействие на определенные кожные зоны осуществляют с помощью наложения гибких пластин различного размера с укрепленными на них иглами (1-16 штук на 1 см^2). Давление игл на кожу можно регулировать путем нагнетания воздуха в резиновую муфту, облегающую сверху иглоиппликатор.

Валики, применяемые при поверхностной иглотерапии, обычно изготавливают из специальных твердых нержавеющих сплавов. Можно также использовать валики с большим количеством игл или пластмассовые валики, однако они вызывают иногда менее приятные ощущения, чем более дорогие валики из твердых сплавов.

Методика воздействия

Поверхностная иглорефлексотерапия многоигольчатым молоточком

Процедура раздражения многоигольчатым молоточком заключается в ритмичном поколачивании по определенным акупунктурным точкам и кожным зонам.

• Раздражение слабой степени не сопровождается выраженными болевыми ощущениями, после процедуры на коже возникает легкая нестойкая эритема.

• Раздражение средней степени сопровождается незначительной болью, которая сразу же после сеанса проходит. Характерна выраженная стойкая эритема.

• Раздражение сильной степени сопровождается выраженной болью. После сеанса в местах воздействия кроме стойкой эритемы возникают петехии, точечные кровоизлияния, исчезающие через несколько дней.

• Сверхсильное раздражение применяют очень редко. Воздействие при этом близко к порогу переносимости болевого раздражения. Больной с трудом переносит боль и может просить о прекращении процедуры. Кожная реакция более выражена, чем при раздражении сильной степени.

Освоение техники многоигольчатого раздражения требует довольно длительной тренировки. Кисть врача должна быть довольно гибкой, натренированной не только в смысле скорости, точности, но и силы удара многоигольчатым молоточком.

Частоту ударов можно отрабатывать с помощью метронома - от одного удара в 2 с до двух ударов в 1 с (120 в мин). Следует обращать внимание и на строго перпендикулярное направление ударов. Рукоятку молоточка при этом нужно удерживать с достаточным усилием, упруго - в противном случае его головка легко отклоняется в сторону и иглы царапают кожу. В то же время кисть при тренировке не должна быть чрезмерно напряжена - иначе подвижность ее резко снижается, она быстро устает, удары становятся неравномерными по силе и частоте.

Поверхностная иглорефлексотерапия пучком игл

Раздражение пучком игл - разновидность поверхностного иглоукалывания с использованием соединенных в пучок нескольких игл, обычно укрепленных на длинной рукоятке. Раздражение пучком игл проводят в определенных зонах, описывая дорожки различной формы: продольные, поперечные, кольцевидные, овальные и др. Форма дорожки зависит от зоны. Расстояние между дорожками и ударами на дорожке в среднем составляет 5-10 мм.

Часто используют серии ударов в одну и ту же зону, соответствующую расположению акупунктурной точки. Начинают с 20 и доводят до 40-50 ударов к концу курса лечения. У детей, пожилых и ослабленных больных следует применять раздражение слабой и средней степени. В области головы, лица, шеи, живота интенсивное раздражение не используют.

Поверхностная иглорефлексотерапия валиком

На области биологически активных зон воздействуют специальными валиками, оказывающими механическое раздражающее действие на кожу. Валиком воздействуют на соответствующие зоны с легким давлением, при этом направление перемещения валика может соответствовать путям венозного и лимфатического оттока или линиям натяжения кожи (линии Лангера). Раздражение проводят до появления гиперемии в области воздействия.

Показания, противопоказания и осложнения

Поверхностная иглотерапия в шейно-воротнико-вой, паравертебральной и некоторых других областях в качестве вводной или заключительной процедуры **показана** практически при всех заболеваниях. Особенно эффективна она при неврозах, вегетативно-сосудистой дистонии, хронических бронхитах, других хронических легочных заболеваниях, ночном энурезе, гинекологических хронических заболеваниях, гастрите, язвенной болезни желудка и др.

Противопоказания те же, что и при классической иглотерапии. При этом поверхностную иглотерапию не следует проводить в области измененной кожи, бородавок, особенно с выраженной пигментацией, при склонности к кровоточивости, гемофилии. **Осложнения** регистрируют крайне редко. При нарушении правил асептики возможны раздражение и инфекционно-воспалительные изменения кожи. В этом случае лечение следует прервать и обработать кожу в области поражения 76% спиртом. При сильном и сверхсильном воздействии у ослабленных больных возможны вегетативные реакции и обморок.

Зоны воздействия

Область применения поверхностной многоигольчатой акупунктуры та же, что и у большинства способов рефлексотерапии. В зависимости от показаний раздражение пучком игл можно проводить как на пораженной, так и на симметричной здоровой стороне. Начинать процедуру рекомендуют со здоровой стороны, применяя при этом различной степени раздражение. Наиболее часто используют следующие зоны.

Воротниковая область. Воздействие показано при хронической недостаточности мозгового кровообращения, вегетативно-сосудистой дистонии, неврозах, шейном остеохондрозе, мышечно-тониче-ских синдромах в шейно-воротниковой области и др. Применяют при спондилогенных болевых, местных мышечно-тонических синдромах.

Отделы позвоночника. Паравертебрально на уровне грудного отдела воздействуют при хронических легочных процессах, хроническом бронхите; на нижнем грудном и поясничном уровнях - при заболеваниях ЖКТ, печени; в крестцовой зоне - при гинекологических заболеваниях.

«Трусиковая зона» - при ночном энурезе, гинекологических заболеваниях.

28.6.3.3. ТОЧЕЧНЫЙ МАССАЖ

Точечный массаж - вид рефлексотерапии, при котором целенаправленное терапевтическое воздействие на органы и ткани организма осуществляют путем механического раздражения (надавливание и другие методы массажа) определенных акупунктур-ных точек.

Метод был известен и признан как один из основных методов лечения в Китае уже в I-II вв. до н.э. В настоящее время его широко используют как самостоятельно, так и в качестве компонента общего или сегментарного массажа, а также в сочетании с другими методами рефлексотерапии.

Механизм действия

Механизм действия точечного массажа принципиально отличается от механизма действия западного, в котором важную роль играет улучшение кровообращения и лимфооттока.

С точки зрения западной медицины точечный массаж приводит к снижению электропроводности кожи в области массируемой акупунктурной точки. Это вызывает изменения функциональной активности корреспондируемых центров регуляции в соответствующих функциональных системах.

Воздействие на местные точки при болевом синдроме повышает порог болевой чувствительности в

соответствующем рецептивном поле и, таким образом, уменьшает ощущение боли.

Разминание местных участков гипертонуса при различных дегенеративно-дистрофических процессах (узелки Корнелиуса, Шаде и др.) играет также важную роль в ликвидации замкнутого патологического круга взаимосвязей в патогенезе этих процессов, следовательно, лечение методом точечного массажа у этих больных носит патогенетический характер.

С точки зрения восточной медицины точечный массаж нормализует циркуляцию энергии местно (при воздействии на местные точки), в соответствующем меридиане и органе (при массаже важных меридианных точек) или в организме в целом (при воздействии на общие точки).

Существует множество разновидностей акупрессуры (самомассаж, йога, шиацу и др.), различающихся приемами и/или силой воздействия.

Методика воздействия

Проведение точечного массажа предусматривает использование основных приемов классического массажа (поглаживание, растирание, разминание, вибрация), трансформированных в особые приемы в зависимости от анатомических особенностей акупун-ктурной зоны и целей воздействия. Кроме того, применяют методы пощипывания, прессации, вонзания и другие приемы.

• Растирание выполняют так же, как поглаживание, но с большим давлением. Чаще используют круговое стабильное растирание в области точки. Впереди скользящего по коже пальца образуется валик.
• Разминание проводят, захватывая мышцы пальцами, оттягивая, разминая их. При этом используют прием толкания, вонзания, пальцевого укола, захватывания и др.

• Метод вонзания представляет собой вращательные, постепенно углубляющиеся движения кончика пальца или ногтя до появления сильного болевого ощущения, напоминающего феномен предусмотренного ощущения при акупунктуре. При давлении ногтем получают более сильные ощущения, близкие к феномену «de qi» (метод «пальца-иглы»).

• Вибрация может быть прерывистой и непрерывной. При этом кончиком указательного пальца производят серию ритмичных колебательных движений, при которых в массируемых тканях возникает вибрация.

• Прессацию (акупрессуру) проводят давлением в области точки кончиком или суставом пальца, обычно до появления болезненного ощущения. Этот прием применяют при болевых синдромах, вызванных избытком, застоем энергии в какой-либо области придаточных пазух носа.

Характер воздействия при точечном массаже может быть тормозящим или стимулирующим.

• Тормозящий метод характеризуется воздействием на одну или несколько акупунктурных точек, медленно нарастающей интенсивностью, большей длительностью воздействия, глубиной при прессации или вонзании.

• Стимулирующий (возбуждающий) метод характеризуется быстрым коротким воздействием последовательно в ряде точек с использованием одного или нескольких следующих друг за другом описанных выше приемов.

Сила пальцевого воздействия достаточна для раздражения кожи, подкожной клетчатки, мышц с получением предусмотренных ощущений без иррадиации. Частота движений большая, продолжительность воздействия на точку составляет 30-40 с. Количество массируемых точек за сеанс - 8-10 и более. Воздействие на все точки можно повторить, но не более 2 раз.
Массаж можно проводить в один день с физиотерапевтическими процедурами, но их целесообразно назначать после массажа, чтобы использовать фон, вызываемый массажем, для усиления действия физиотерапевтических процедур и не вызывать угнетения рефлекторной сферы. У ослабленных больных между проведением точечного массажа и физиотерапевтическими процедурами должно пройти время, достаточное для отдыха больного (2-3 ч).

28.6.3.4. МИКРОИГЛОРЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ

Микроиглорефлексотерапия - одна из разновидностей иглоукалывания, предназначена для длительного (пролонгированного) воздействия на акупунктурные точки. Известна в Китае как интрадермальная иглотерапия («pi-nei-zhen», «пи-нэй-чжень»).

Механизм действия

Очаг хронического асептического воспаления вокруг микроиглы вызывает раздражение рецепторов и, как следствие этого, активизацию нейроэндокрин-ных механизмов адаптации, нормализацию функциональной активности соответствующих органов и систем.

Пролонгированное раздражение микроиглами рецепторов в области акупунктурной точки создает длительно существующую доминанту, переключающую на себя поток патологической импульсации, вызывает разрыв патологического круга, способствует «вытормаживанию» очага патологической гиперактивности и тем самым создает условия для уменьшения болей, гиперкинезов, приступов бронхиальной астмы, вегетативно-сосудистых и других нарушений.

Сравнение механизма действия классической иглотерапии и микроиглотерапии показало, что при классической акупунктуре включаются механизмы быстрого реагирования в виде антиноцицептивной подсистемы нейронов, связанных с опиатными нейронами. При микроиглотерапии складывающаяся анти-ноцицептивная система активизируется более медленно.
Микроиглы изготовляют из цельного куска проволоки (диаметром 0,1-0,3 мм) того же материала, что и обычные акупунктурные иглы, то есть из специальных сортов нержавеющей стали, серебра, золота и др.

Техника процедуры

Техника введения микроигл несколько отличается от техники введения обычных игл. После соответствующей обработки кожи иглу берут стерильным глазным или обычным пинцетом, как ручку, и вводят подкожно. Очень важно, чтобы игла располагалась именно подкожно, а не внутрикожно (это слишком болезненно при введении) и не внутримышечно или в непосредственной близости к сухожилиям (может привести к искривлению микроиглы). При введении иглы в точки кожи головы предварительно удаляют волосы на участке 1 см^2 или иглы фиксируют специальным биоклеем, так же вводят микроиглы и на туловище при наличии выраженного волосяного покрова. После введения микроиглу фиксируют лейкопластырем. Можно фиксировать микроиглу и специальным биоклеем.

В зависимости от показаний можно вводить от одной до шести игл на различное время. Стальные иглы могут находиться в тканях в течение 1-7 дней, серебряные или золотые - 2-3 нед.

В качестве дополнительного метода микроиглотерапию часто применяют в сочетании с курсом классической иглотерапии. Длительная экспозиция микроигл усиливает и закрепляет полученный эффект акупунктурной терапии. В таких случаях возможно 2 варианта.

• Введение микроигл после сеанса, например, классического иглоукалывания, на 1-2 сут и больше, то есть до следующего сеанса. Такое чередование продолжают в течение всего курса лечения (10-15 сеансов).

• Введение микроигл после завершения основного курса рефлексотерапии для закрепления достигнутого результата (поддерживающая терапия) или с целью предотвратить рецидив болезни. При этом пациент периодически раздражает акупунктурные точки, надавливая пальцами на микроиглы, что особенно важно для купирования начинающихся приступов, например, бронхиальной астмы, невралгии тройничного нерва, гемиспазма лица и др.

Противопоказания

Противопоказания к применению микроиглотерапии ограничены лишь заболеваниями кожи в области предполагаемого введения микроигл (воспаление, фурункулы, другие гнойничковые заболевания кожи, рубцы, травматическое поражение и др.). Не следует сочетать микроиглотерапию с рентгенотерапией, электрорефлексотерапией и физиотерапией на область введения микроигл.

Осложнения

Наиболее частым осложнением может быть искривление, или перегиб, стержня микроиглы в тканях. Наиболее серьезное осложнение - перелом иглы. Это может произойти при использовании некачественных игл. Инфицирование в области микроиглы происходит редко.

28.6.3.5. АППЛИКАЦИЯ ПЛАСТИН

Аппликация пластин - один из методов пролонгированной рефлексотерапии. Эмпирическую металлотерапию в Европе применяют со времен Парацельса. Основанием для использования подобного вида лечения, очевидно, стала вера в могущественную силу металла. Практическое же ее применение дало определенные положительные результаты.

Механизм действия

Металл при аппликации на кожу оказывает двоякое действие - местное и общее. Местное воздействие происходит за счет механического раздражения рецепторов и вследствие образования микротоков на границе раздела «металл-ткань», общее действие объясняют проникновением ионов металла в организм.

Чаще используют пластины из красной меди, золота, серебра (проба 999), нержавеющей высокосортной стали и цинка.

Аппликация **медных пластин** оказывает наибольший терапевтический эффект при дефиците меди в организме, а также при болевых синдромах благодаря ее противоболевому действию.

Серебро используют для ускорения регенерации тканей (при замедленном заживлении ран, гастритах, циститах, вагинитах и др.), при ожирении, патологии соединительной ткани различного генеза и задержке жидкости в организме. Оно оказывает также регулирующее влияние на функции нервной системы, кожи и мочеполовых органов, следовательно, его можно использовать при различных заболеваниях этих систем. Особого внимания заслуживает применение серебра при вегетативных дисфункциях (гипотала-мический синдром, вегетативно-сосудистая дистония, ганглиониты), истерическом неврозе, последствиях перенесенного инсульта и др.

Аппликации пластин из **свинца** нашли применение при заболеваниях костной системы (нарушения оссификации при рахите, длительно не срастающиеся переломы, остеопороз костей), экссудативном диатезе, хронических дерматитах, кератозах кожи, облысении, заболеваниях селезенки.

Использовать **платину и золото** рекомендуется при угнетении иммунитета, астенических и депрессивных синдромах.

В некоторых случаях целесообразно использовать пластины из **разнородных металлов,** в частности из меди и цинка. Наложение таких пластин генерирует определенной величины электрический заряд (его величина при прочих равных условиях зависит от размера пластин), что значительно усиливает лечебный эффект.

Пластины из **меди и цинка** предпочтительны для наложения на биоактивные точки, образующие поперечные каналы между спаренными меридианами, или на биоактивные точки выхода и входа соседних меридианов, что позволяет восстановить функциональное равновесие меридианов.

Методика проведения

Сущность этого способа рефлексотерапии заключается в наложении на акупунктурные зоны хорошо отшлифованных металлических кружочков из меди, нержавеющей стали, серебра, золота и другого металла диаметром от 2 до 30 мм и толщиной 1-3 мм. В последнее время используют пластины из эбонита толщиной 1-1,5 мм и диаметром 5 мм. В центре они имеют некоторое утолщение, что приближает их по форме к шарикам. Пластины закрепляют лейкопластырем.

Длительность аппликации составляет 3-5 сут, затем делают 2-3-дневный перерыв во избежание раздражения кожи лейкопластырем.

Показания и противопоказания

Показаниями к аппликации металлических пластин считают преимущественно хронические заболевания (например, остеохондроз и его неврологические проявления, невриты, невропатии, миозиты, поражения отдельных суставов, бронхиальную астму, заболевания печени и других внутренних органов, гипертоническую болезнь и др.), болевые синдромы в детском и старческом возрасте, а также у беременных.
Наложение металлических пластин на биоактивные точки редко используют как самостоятельный метод лечения. Предпочтительнее применять его в перерывах между курсами классической иглотерапии, в лечении детей и особо чувствительных лиц.

Противопоказания те же, что и к микроиглотерапии, цубо-терапии. Как правило, они ограничены местными изменениями кожи.

Эффективность металлотерапии, простота, безопасность метода позволяют предполагать, что он в различных вариантах будет развиваться и в дальнейшем, в том числе в рефлексотерапии.

28.6.3.6. КРАНИАЛЬНАЯ РЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ

Краниальная рефлексотерапия (скальпорефлексо-терапия, краниопунктура) - воздействие с помощью акупунктурных игл, электрического тока и других методов на особые зоны, расположенные на волосистой части головы.

Краниальная рефлексотерапия - относительно новая методика рефлексотерапии. Первые публикации появились в 1972 г. в Китае. Через год Австрийское общество акупунктуры получило экземпляр статьи под названием «Терапия с иглой для головы» на китайском языке, в котором были описаны история метода, его анатомо-физиологическое обоснование и локализация наиболее важных для лечения зон скальпа. В последующем сообщения об этом методе появились и в других странах. Особенность метода заключается в том, что воздействуют на линейно расположенные зоны скальпа, а не на отдельные акупун-ктурные точки, как при классической иглорефлексо-терапии. Расположение этих зон в определенной мере совпадает с анатомической проекцией структур мозга, на функции которых направлено воздействие.

Механизм действия

Механизм действия краниальной рефлексотерапии в настоящее время недостаточно ясен. Полагают, что при воздействии на зоны скальпа происходит раздражение рецепторов и возникает афферентная импуль-сация (преимущественно ноцицептивная и протопа-тическая) с вовлечением структур продолговатого мозга, подкорковых ядер, коры головного мозга и последующим влиянием на различные системы организма.

Методика воздействия

Существуют различные методы краниальной рефлексотерапии.

Классический метод - воздействие на зону одной длинной иглой. С этой целью берут иглы из нержавеющей стали диаметром 0,3-0,4 мм и длиной 6-13 см. Краниальная рефлексотерапия толстой иглой оказывает наиболее сильное действие. Очень важно, чтобы игла была достаточно упругой и хорошо заточенной.

Иглу вводят горизонтально, подкожно или под апоневротический шлем на глубину 3-5 мм. Ее можно вводить вертикально, методом укола, с тем чтобы быстро и менее болезненно пройти кожу.

После прохождения через кожу иглу берут за рукоятку и продвигают дальше толчкообразными движениями в сочетании с очень быстрым, но небольшим по амплитуде вращением иглы (30-90°) попеременно в обе стороны.

В связи с трудностью введения игл на необходимую глубину можно использовать другую методику - последовательного **введения более коротких игл** в избранные зоны («елочкой»). Этот метод оказывает более мягкое действие, чем классическая краниальная рефлексотерапия одной иглой, и его лучше переносят больные. Для этого метода берут обычные акупун-ктурные иглы длиной 5-7 см. Их вводят попарно на расстоянии 5 мм горизонтально или под углом 30° навстречу друг другу вдоль всей зоны. На один сеанс берут 4-8 игл в зависимости от того, как больной переносит процедуру.

После введения игл их следует стимулировать различными способами. При хорошей переносимости процедуры можно вращать иглы с небольшой амплитудой (30-90°) по часовой стрелке и против нее в течение 0,5-2 мин. Стимуляцию проводят повторно после 5-минутной паузы. При электростимуляции используют ток 20-50 мкА с частотой 1-20 Гц, реже - 40-127 Гц, по 30 с на одну точку. Длительность сеанса составляет 20-30 мин. После удаления игл кожу обрабатывают 76% раствором спирта.
Кроме описанной методики, применяют **микроиглотерапию** с использованием 3-7 микроигл вдоль описанных зон скальпа, оставляя иглы на 3-7 дней. Больному рекомендуют проводить точечный массаж методом прессации в области микроигл 2-4 раза в день.

В последние годы используют и **лазерное воздействие** на зоны скальпа, подчеркивая безболезненность и эффективность этого метода.

При острых и подострых заболеваниях краниальную рефлексотерапию проводят ежедневно или через день, при хронических - через 4-7 дней. Количество сеансов - 10-25. Курсы лечения повторяют 2-3 раза с перерывами между ними 7-10 дней. Краниальную рефлексотерапию при необходимости можно сочетать с другими методами лечения, в том числе с классической иглотерапией, аурикулорефлексотерапией и др.

Показания и противопоказания

Метод скальпотерапии эффективно применяют при обширном спектре заболеваний, таких, как последствия ЧМТ, острые нарушения мозгового кровообращения, гиперкинетические синдромы, паркинсонизм, эпилепсия (особенно Джексона), зрительные нарушения, заболевания внутренних органов и др.

Краниальную рефлексотерапию в тяжелых случаях необходимо проводить после купирования острейшего периода и стабилизации состояния больного. Многие авторы говорят о высокой эффективности краниальной рефлексотерапии, особенно при

ее сочетании с аурикулярной терапией, дополненной введением лекарств, электростимуляцией и применением лазерной или крайне высокочастотной терапии.

Многие ведущие рефлексотерапевты считают, что краниальная терапия оказывает прямое воздействие на корковые структуры мозга в отличие от других методов рефлексотерапии, при которых воздействие на кору непрямое.

Противопоказания к применению краниальной рефлексотерапии те же, что и к другим методам рефлексотерапии. Наиболее часто возникают побочные реакции в виде побледнения, ГБ, чувства жара. Возможны гипергидроз, другие вегетативные реакции, кратковременные обмороки. В подобных случаях время сеанса необходимо сократить.

28.6.3.7. ЛАЗЕРОРЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ

Лазерорефлексотерапия (терапия гелий-неоновым лазером, светолечение) - воздействие на различные участки тела, сосуды непрерывным монохроматическим поляризованным красным светом длиной волны 630-900 нм или полупроводниковым лазером.

Механизм действия

Монохроматический когерентный луч гелий-неонового лазера обладает противовоспалительным, обезболивающим, спазмолитическим, сосудорасширяющим, седативным, иммунокорригирующим, гипо-коагуляционным, стимулирующим обменные и регенеративные процессы действиями.

Одна из наиболее важных особенностей действия лазерного излучения неповреждающей интенсивности - стимуляция иммунной и эндокринной систем.

В зависимости от мощности воздействия выделяют 3 стадии облучения:

• I - местное повышение температуры, воздействие на терморецепторы, обратимая стадия;

• II - дегидратация, обратимая стадия;

• III - коагуляция белка, необратимые изменения при передозировке.

Выделяют 2 вида лазеров.

• Гелий-неоновые лазеры с малой длиной волны - 630 нм (6328 ангстрем). Проникают неглубоко.

• Полупроводниковые лазеры с большей длиной волны - 800-1500 нм (8000-15 000 ангстрем).

Проникают наиболее глубоко.

Есть аппараты, в которых возможны оба режима.

Показания и противопоказания

Показания к применению лазеротерапии следующие:

• кожные заболевания и поражения слизистых оболочек (экзема, псориаз, нейродермит, послеоперационные раны, герпетические высыпания, трещины анальной области);

• шум в ушах, головокружение, болезнь Меньера;

• дискогенный корешковый синдром;

• хронический сальпингоофорит;

• хроническая пневмония, бронхит;

• артрозы, периартриты, эпикондилиты;

• стоматит;

• ночной энурез;
• туннельные синдромы (болезнь Рота, синдром запястного канала);

• невралгия тройничного нерва.

Противопоказания - общие для всех видов рефлексотерапии. Кроме того, нельзя воздействовать на сетчатку глаза пациента и врача.

28.6.3.8. МАГНИТОРЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ

Воздействие на отдельные органы или участки тела переменным или постоянным магнитным полем получило название магнитотерапии, а воздействие этими факторами на акупунктурную точку - магнитореф-лексотерапии.

Известно, что все живые организмы находятся под воздействием электромагнитного поля Земли, которая является как бы гигантским магнитом. Было установлено влияние внешних электромагнитных полей на ЦНС, а также особая чувствительность к колебаниям магнитного поля Земли шишковидной железы. Поскольку она участвует в регуляции функции гипофиза, щитовидной железы и надпочечников, уровень активности ЦНС, интеграция всей деятельности организма по циклам регулируется, вероятно, циклическими изменениями магнитного поля.

Слабое электромагнитное поле Земли представляет собой физическую силу, которая дает важную информацию об окружающей среде, необходимую для нормального функционирования человеческого организма.

В медицине электромагнитные поля разных типов (постоянное, переменное, пульсирующее) используются с целью воздействия на различные процессы внутри

организма, неподвластные химическому контролю. В связи с этим пересматриваются методы лечения, ранее считавшиеся ненаучными.

Отрывочные сведения о магнитотерапии имеются еще в трудах Аристотеля (III в. до н.э.). В XVI в. Парацельс целенаправленно использовал магниты для лечения больных. В 1881 г. отечественный ученый П.С. Григорьев упоминает о магнитотерапии как об эффективном методе. В 40-х годах XX в. этот метод применялся в дерматологии, а в начале 60-х годов начали широко использовать магнитные японские браслеты. В 1967 г. А.С. Фефер предложил новый метод магнитотерапии - магнитофоры. Магнитоносителями в них являются постоянные прорезиненные магниты определенного размера с известными (заданными) параметрами магнитоемкости, напряженности и проникающей способности поля. Практическое применение магнитофоров позволило прежде всего обнаружить их анальгезирующий эффект.
Обращает на себя внимание более успешное купирование данным методом (поле мощностью 300 эрстед) хронической боли, особенно воспалительного характера, и малая эффективность его при купировании острой боли, например послеоперационной.

Принцип использования магнитофоров прост: пластины требуемого размера накладывают выше и ниже зоны локализации боли (например, выше и ниже коленного сустава при его заболевании), а затем прибинтовывают. Возможно также наложение магнито-форов на наиболее болезненные участки тела. Время воздействия практически неограниченно: от нескольких часов до недели при напряженности магнитного поля от нескольких десятков эрстед до 300 и более.

В последние годы применяются специальные аппараты (серийно выпускается аппарат «Полюс-1»), генерирующие постоянное магнитное поле со средней напряженностью 600 эрстед.

В настоящее время применяется также пульсирующая магнитотерапия, основанная на использовании слабых пульсирующих магнитных полей низкой частоты, что отличает ее от электромагнитотерапии (использующей волны высокой частоты). Обычно создается магнитное поле напряженностью в 660 эрстед с частотой 1-500 колебаний в секунду.

Магнитотерапию с успехом применяют для улучшения функции мышц при восстановительной терапии, при нарушениях ритма сна и бодрствования, нейровегетативных расстройствах и некоторых нарушениях функции мозга (в частности при дислексиях).

При действии на область головы магнитного поля с частотой колебаний 12 в секунду наблюдается парасимпатический (холинергический) эффект, при поле с частотой колебаний 460 в секунду - симпатикото-нический (адренергический). Использование магни-тотерапии в качестве местного лечения показано при воспалительных

процессах в тканях и для улучшения заживления ран. Магнитотерапия на область поджелудочной железы способствует выделению инсулина или глюкагона (в зависимости от примененной частоты). Предполагается, что механизм действия магнитного поля включает следующие факторы:
1) магнитогидродинамический эффект (концентрационные и ориентационные изменения макромолекул с изменением биохимических и биофизических процессов);

2) задержку и искажение нервных импульсов (в том числе и от очага боли); возможно, это следствие первого фактора, то есть биофизико-химические нарушения ведут к изменениям нервной импульсации;

3) изменение (нормализацию) физиологических взаимоотношений между различными системами организма путем воздействия на гуморальные (нейро-медиаторные) процессы и биологические мембраны. Идет быстрое накопление информации об электромагнитных и магнитных полях живых организмов; растет признание данной концепции.

Показания:

• нейровегетативные расстройста;

• нарушения ритма сна и бодрствания;

• СД;

• болевые синдромы.

Противопоказания - общие для физиотерапии.

28.6.3.9. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ РЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ, ФОНОФОРЕЗ И СОНОПУНКТУРА

Ультразвуковая рефлексотерапия и фонофорез

Одной из разновидностей современной рефлексотерапии, в основе которой лежит использование высокочастотной акустической энергии, создаваемой УЗ-приборами, является УЗ-стимуляция БАТ.**Аппаратура и параметры воздействия** Для работы можно пользоваться аппаратами УЗТ-101, УЗТ-102, УЗТ-103, УЗТ-104 и УЗТ-31, УТ-5, разработанными Всесоюзным научно-исследовательским институтом медицинского приборостроения. Желательно применение аппаратов с излучателями диаметром 5-10 мм.

Используется ультразвук с частотой, обычной для физиотерапевтической практики, 0,8-2,7 мГц, с мощностью 0,1-3 Вт/см. Исследования, проведенные в клинике показали, что при УЗ-терапии оптимальными являются УЗ-колебания частотой 1,0-3,0 мГц и интенсивностью от 0,05 до 2,0 Вт/см^{2}для воздействия на БАТ чаще всего мощностью

0,25-0,5 Вт/см^2. Следует иметь в виду, что длительное воздействие на область, акупунктурную точку интенсивностью более 1 Вт/см^2 может вызвать ожог.
Предпочтительно проведение глубинной модуляции в пределах 20-80%, а также частоты модуляции в диапазоне 1-30 Гц. Время воздействия на одну точку 0,5-2 мин. Можно проводить сочетанное воздействие фонофореза лекарственных веществ в определенные ТА.

Механизм действия

В механизме действия ультразвука на организм человека основное значение имеют эффекты: механический, вызываемый переменным акустическим давлением; тепловой, связанный с превращением в тканях акустической энергии в тепловую, физико-химический, обусловленный действием на биохимические и биофизические процессы. Тепловое и механическое воздействие ультразвука вызывает активизацию биохимических процессов в организме, улучшение кровоснабжения тканей, увеличение проницаемости сосудистых и тканевых мембран. Благодаря увеличению проницаемости клеточных мембран ультразвук может применяться для улучшения проникновения лекарственных средств в ткани организма (для фонофореза). При фонофорезе применяют только те препараты, которые не разрушаются при воздействии ультразвука: гидрокортизон, стрептомицин, неомицин, дексаметазон, аскорбиновую кислоту и другие.

Вероятно, в зависимости от режима УЗ-пульсаций при воздействии на точки создаются тепловые потоки разной направленности, а следовательно, влияние их на организм человека будет различным - болеутоляющим, сосудорасширяющим, противовоспалительным, стимулирующим (тонизирующим).

Показания

УЗ-рефлексотерапия и фонофорез могут применяться при лечении различных неврологических, стоматологических, глазных, урологических, гинекологических и других заболеваний.

Наиболее широко применяется фонофорез гидрокортизона для лечения нейродермита, простатита, аднексита, деформирующего артроза, контрактуры Дюпуитрена и других заболеваний опорно-двигательного аппарата.
В отоларингологии применяют при лечении хронического тонзиллита, гайморита, вазомоторного ринита.

В неврологической практике хороший эффект отмечают при остеохондрозе позвоночника, диско-генных радикулярных синдромах, невритах, невралгиях, туннельных синдромах, фантомном синдроме, болезни Меньера и многих других заболеваниях.

Кроме того, данный метод показан при лечении кожных заболеваний, ожогов кожи, при переломах трубчатых костей, при бронхиальной астме, аст-матоидном бронхите, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

Сонопунктура

Сонопунктура - воздействие на БАТ звуковыми волнами различного тона, предложена на основе теории естественных циркадных ритмов, существующих для каждого органа.

Выбор БАТ обычный. Звуки в диапазоне слышимых подаются с генератора звуков на мембрану с насаженным стержнем, который, действуя как камертон, стимулирует БАТ звуковым микромассажем. Однако влияние звука рассматривают не как механический массаж, а как воздействие различных звуковых частот на соответствующие органы и психику: звук «до» влияет преимущественно на функцию желудка, селезенки, поджелудочной железы, «ре» - на желчный пузырь и печень, «ми» - не действует на какой-либо определенный орган, «фа» - воздействует на мочеполовую систему, «соль» - на функцию сердца, сосудов и тонкой кишки, «ля» - на легкие и почки, «си» - на функциональную систему «формирования теплоты».

Низкие звуки влияют на нижнюю часть тела, высокие на верхнюю, в частности на голову. Значение имеют также интервал и громкость звуков. Дисгармония недопустима.

28.6.3.10. УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЕ ОБЛУЧЕНИЕ АКУПУНКТУРНЫХ ТОЧЕК

По характеру действия УФО наиболее близко другим энергетизирующим методам воздействия (прогреванию, прижиганию, лезеропунктуре), поэтому оно особенно показано при синдромах недостаточности, хронических вялотекущих заболеваниях, для повышения работоспособности и других состояниях, требующих активизации защитных жизненных сил организма.
Благотворное влияние солнечной энергии на состояние организма человека известно с древних времен.

В настоящее время благодаря возможности искусственного получения УФ-спектра практическое применение данного вида лучистой энергии значительно расширилось. УФО успешно применяется в клинике дерматологии, неврологии и др.

При УФО того или иного участка кожи подвергаются воздействию и БАТ. Благотворное влияние УФО на течение многих заболеваний (бронхиальной астмы, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, радикулярных синдромов, кожных заболеваний и др.) говорит о том, что это воздействие на акупунктурные точки в соответствующей области оказывает хороший терапевтический эффект.

Первоначально определяют биологическую дозу, как это принято в физиотерапии, и затем на следующий день приступают к лечению. Производят облучение 6-8 точек в

один сеанс по 2 биодозы на каждую из выбранных акупунктурных точек. Во избежание облучения соседних участков кожи применяют плотные прокладки с отверстиями диаметром около 5 мм. Облучение одних и тех же точек возможно после уменьшения эритемы (через 2-3 дня), с постепенным увеличением времени облучения до 5-7 биодоз. Курс лечения включает 6-10 сеансов. Особого внимания заслуживает применение данной методики в детской практике, например при лечении ночного энуреза и др.

28.6.3.11. МИКРОВОЛНОВАЯ РЕЗОНАНСНАЯ ТЕРАПИЯ

Крайне высокочастотная терапия

Крайне высокочастотная (КВЧ), или миллиметровая терапия (ММТ), является новым методом лечения, основанным на различных биологических эффектах низкоинтенсивного ЭМИ миллиметрового (мм) диапазона.

Первые исследования в области биологических эффектов ММ ЭМИ начаты в СССР в середине 60-х годов. К настоящему времени пройден путь от теоретико-экспериментальных работ до практического использования КВЧ-терапии в различных областях клинической и экспериментальной медицины.
На шкале ЭМИ КВЧ-диапазон располагается между инфракрасным излучением и сантиметровыми радиоволнами и включает частоты от 30 до 300 ГГц или длины волн от 1 до 10 мм.

В лечебной практике применяется когерентное излучение, при котором ЭМИ имеет определенную частоту и фазу и «шумовое» действие, которое является широкополосным излучением со случайно изменяющимися амплитудами и фазами волн.

Наиболее значимые биологические эффекты появляются при использовании частот, соответствующих линиям поглощения ЭМИ молекулами воды и кислорода. Дело в том, что дипольные структуры белковых структур и клеточных мембран имеют частоты, совпадающие с диапазоном миллиметровых волн. Воздействие внешнего ЭМИ инициирует акусто-элек-трические волны в клетке, клетка начинает генерировать сигналы управления восстановительными и адаптационными процессами. Изменение степени гидратации белков клеточной мембраны приводит к их конформационным изменениям, что отражается на ионном транспорте и активности АТФ-синтетазы энергообразующих мембран. Синтез АТФ и накопление обусловливает физиологические эффекты стимуляции. Распространение этих волн и сигналов идет по меридианам [62]. Ускорение адаптационных и восстановительных процессов устраняет имеющиеся в организме нарушения. Конечный эффект воздействия на организм формируется с участком нейрогуморальной системы и зависит от того, какими органами, областями кожи или точками воспринято излучение.

Гипотеза С. Ситько предполагает наличие для каждого биологического объекта и человека собственных «частот». Воздействие этими частотами сопровождается резонансным откликом и коррекцией нарушенного гомеостаза. И в этом суть отличия микроволновой резонансной терапии от обычной КВЧ-терапии, проводимой на «фиксированных частотах», микроволновая резонансная терапия - это КВЧ-пунктура с индивидуальным подбором частот. На первой процедуре лечения на одной из БАТ, например E_{36}, осуществляется воздействие изменяющейся частоты. На определенных частотах у больного возникают сенсорные реакции: мурашки, тепло, холод, смена настроения. Комфортный характер ощущений служит критерием индивидуальной лечебной частоты. Области БАТ обладают высокой чувствительностью к миллиметровому ЭМИ, что, по-видимому, связано с их высокой гидратированностью.

Сторонники КВЧ-терапии без индивидуализации частот миллиметрового ЭМИ или просто КВЧ-терапии считают, что важна зона воздействия. Они подбирают ее индивидуально на основе принципов сегментарности (зоны Захарьина-Геда, БАТ), а частоту выбирают с учетом диагноза. В некоторых случаях для индивидуализации БАТ используют тесты Акабане или Риодараку, метод Фолля. Уже известные методы обнаружения БАТ и диагностики их функционального состояния основаны на прямом измерении поверхностной электропроводимости путем контактного сканирования.

Исследования последних лет позволили разработать бесконтактный способ обнаружения и оценки функционального состояния БАТ, обеспечивающий визуализацию точек (зон) наименьшего электрического сопротивления. Новый метод основан на феномене люминесценции в электрическом поле высоковольтного коронного разряда.

Поскольку в обоих случаях можно говорить о рефлекторном воздействии с развитием общего адаптационного синдрома, то и микроволновая резонансная терапия, и КВЧ относятся как к физиотерапевтическим, так и рефлексотерапевтическим методам воздействия. В случае выбора в качестве зоны воздействия БАТ мы можем назвать еще ММТ-пунктурой или КВЧ-пунктурой (многозональное КВЧ), при которых методика вмешательства (тонизация, торможение) и подбор рецептуры осуществляются по общепринятым в рефлексологии принципам. В остальных случаях это просто КВЧ-терапия, которая тоже проводится с рефлексогенных зон Захарьина-Геда.

Для микроволновой резонансной терапии используют КВЧ-аппаратуру с индивидуальной перестройкой частоты в широком диапазоне 52-78 ГГц («Г4-141», «Г4-142», «АРИЯ», «АМРТ», «Порог», «Электроника», «Арцах»). Для КВЧ-терапии без индивидуального подбора частоты и зоны воздействия используются генераторы с рупорными антеннами и фиксированной частотой миллиметрового ЭМИ («Явь-1», «Бриз», «Баюр», «Ярмарка»). Используемые в медицине мощности излучения не превышают 1,0-10,0 мВт. Глубина проникновения волн в ткани не превышает 0,2-0,5

мм. При микроволновой резонансной терапии фактическая величина пороговой плотности потока мощности достаточно низкая - 10-12 Вт/см^2.

Микроволновая резонансная терапия

Непосредственное воздействие ЭМИ осуществляется на соответствующие БАТ, которые выбираются по всем правилам и законам современной рефлексотерапии. Важен точный поиск БАТ при помощи поисковых электрических аппаратов различного типа, поскольку проникающая и поглотительная способность излучения зависит от точности воздействия на точки.

В отличие от классической акупунктуры корректировка воздействия путем манипуляции иглой (изменение направления иглы, пунктирование и др.) до получения предусмотренных ощущений при воздействии ЭМИ невозможна, что обусловливает необходимость предварительного точного определения БАТ (согласно инструкции, аппарат подготавливается к работе, затем излучающий конец волновода направляется на выбранную БАТ).

При использовании аппарата Г4-142 для удобства фиксации волновода в соответствующей зоне рекомендуется использовать пластинку из пенопласта, в которой по размеру диаметра волновода вырезается отверстие. В это отверстие устанавливается волновод, а сама пластинка фиксируется к телу лейкопластырем или липкой лентой таким образом, чтобы волновод находился непосредственно над предварительно найденной БАТ.
В аппарате «Электроника-КВЧ101» благодаря специальному механическому устройству подведение волновода к зоне БАТ существенно упрощено (механическое устройство фиксирует волновод в нужном положении).

При установке волновода следует избегать его чрезмерного перегиба и не допускать соприкосновения с одеждой и другими предметами (за исключением фиксирующей пластинки пенопласта) во избежание потерь ЭМИ. После фиксации волновода в соответствующей зоне БАТ при использовании генератора «Г4-142» начинается подбор необходимой терапевтической резонансной частоты ЭМИ. Это один из наиболее важных этапов микроволновой резонансной терапии, в значительной степени предопределяющий успех лечения. В связи с этим первая процедура микроволновой резонансной терапии, а иногда и вторая, полностью посвящаются определению резонансной терапевтической частоты. Нахождение ее основывается на возникновении у больного некоторых сенсорных феноменов, напоминающих состояние, появляющееся чаще всего к концу процедуры классической акупунктуры (сонливость, иногда переходящая в сон, мышечная релаксация, чувство тепла или холода, парестезии и др.). Эти феномены носят общий или местный, в области пораженного органа, характер. Данные ощущения возникают в каждом конкретном случае на определенной частоте, которая и получила название резонансной

терапевтической частоты, то есть частоты, оказывающей наиболее выраженное терапевтическое воздействие. Диапазон этих частот обычно находится в пределах 57-65 Гц, чаще всего 61±2,1 Гц. На аппарате «Г4-142» поиск начинается с 57 Гц и на протяжении 20-25 с у пациента уточняются его ощущения. Если предусмотренные ощущения не появились, переходят на следующую частоту (увеличение проводится на 0,5 Гц) и т.д., вплоть до 65 Гц. Если предусмотренные ощущения все же не появились, вся процедура повторяется.
После определения резонансной частоты показатели аппарата (положение ручек настройки и т.д.) записываются в журнал регистрации, что важно для проведения следующих сеансов. Продолжительность первой процедуры (как и последующих) 10-25 мин.

Вторая процедура микроволновой резонансной терапии начинается с установленной в первом сеансе частоты, которую можно лишь уточнять по максимальным ощущениям, регулируя частоту винтом с малым шагом (0,05 Гц). Уточненные показатели индивидуальной резонансной терапевтической частоты используются в последующих сеансах. При использовании для микроволновой резонансной терапии аппарата «ПОРОГ-1» необходимость поиска резонансной терапевтической частоты не возникает. Это объясняется тем, что спектр выходного излучения содержит резонансные частоты, совпадающие с индивидуальными терапевтическими (аппаратом генерируется ЭМИ в широком диапазоне миллиметровых частот).

Аппарат «Электроника-КВЧ-101» также не требует специального подбора резонансной частоты, так как генерация ЭМИ проводится в наиболее часто встречающемся спектре индивидуальной резонансной частоты (61±1 Гц) с небольшой автоматической флюктуацией (±0,5 Гц), что гарантирует «захват» индивидуальной резонансной частоты. Аппарат позволяет также проводить лечение в виде непрерывной генерации ЭМИ либо в виде импульсной генерации с частотой 5 или 45 Гц.

При микроволновой резонансной терапии плотность мощности на выходе волновода не превышает 10 мВт/см (обычно 3±2 мВт/см).

Длительность сеанса микроволновой резонансной терапии составляет от 5-6 до 20-25 мин, количество сеансов индивидуально - от 3-5 до 15-20 сеансов на курс лечения.

Повторение курсов возможно через 1-2 мес, при необходимости в год проводится около 4 курсов. Принципы продолжительности сеансов и продолжительности курсов близки к методикам классической акупунктуры.
1. Обычное воздействие на общеукрепляющие точки E36 GI4 и др. дает положительные результаты примерно у 50% больных. В этой связи наряду с определением индивидуальной резонансной частоты требуется знание законов и методов современной рефлексотерапии. Отработаны и определены некоторые общие принципы повышения эффективности использования микроволновой резонансной

терапии, установления не только клинического, но и акупунктурного диагноза с выявлением функционального состояния пострадавшей системы (избыток, недостаток меридиана).

2. Воздействие МРТ осуществляется преимущественно на систему меридианов с пониженной функцией.

3. Необходимость учета «энергетической направленности» меридианов (меридиан центробежный или центростремительный); от этого зависит выбор точек (вверху или внизу), а также цикличной ритмичности меридианов, от которой зависит оптимальное время микроволновой резонансной терапии.

4. Точный поиск БАТ и точное подведение к ним волновода.

5. Правильный выбор акупунктурных зон для микроволновой резонансной терапии, правильное составление «рецептуры» точек. Если соблюдение указанных требований в проведении микроволновой резонансной терапии не дает надлежащих результатов, дополнительно возможны такие варианты: воздействие на меридиан (меридианы) с наибольшими функциональными изменениями перед сеансом микроволновой резонансной терапии импульсным постоянным током силой 10-100 мкА на протяжении 5-20 мин, при этом используются точки входа и выхода, а направление пропускаемого электрического тока зависит от энергетической направленности меридианов; электрическое воздействие может быть заменено лазеропунктурой (гелий-неоновым лазером) на измененные функциональные системы. При этом частотная модуляция как лазерного, так и электрического воздействия подбирается индивидуально в зависимости от конкретного заболевания. В отличие от микроволновой резонансной терапии, учитывающей крайне высокие частотные колебания отдельных клеток и, возможно, молекул, частотные характеристики лазерного или электрического воздействия учитывают органную ритмику. Используются низкочастотные колебания в пределах от 0 до 20 Гц. При подобном подходе усиливается чувствительность пострадавшего органа к последующему проведению микроволновой резонансной терапии. Возрастание чувствительности может наблюдаться также, когда одновременно с сеансом микроволновой резонансной терапии в сочувственную точку и точку-глашатай пораженного меридиана вводятся акупунктурные иглы либо на пострадавший орган оказывают воздействие магнитным полем.

Показания, противопоказания к назначению

Крайне высокочастотная терапия в неврологии

Как уже было сказано выше, в реализации лечебного эффекта КВЧ-терапии участвуют общебиологические или адаптационно-приспособительные механизмы. Этим объясняется постоянно расширяющийся круг нозологических форм и синдромов, при

которых достигается положительный эффект КВЧ и микроволновой резонансной терапий. Новизной метода объясняется тот факт, что до настоящего времени не разработано четко очерченных показаний для применения этих методов лечения.

Вероятно, что по мере накопления клинического опыта будет сформировано более конкретное представление о показаниях для использования каждого из вариантов КВЧ-терапии (микроволновая резонансная терапия, многозональная КВЧ-пунктура, просто КВЧ).

В настоящее время описаны положительные результаты лечения:

• детского церебрального паралича;

• невропатий;

• вертеброгенных заболеваний;

• неврозов;

• ночного энуреза;

• заикания;

• импотенции;

• наркоманий;

• курения;

• алкоголизма.

При индивидуальном подборе лечебной частоты (микроволновая резонансная терапия) противопоказаниями являются:

• беременность;

• острая хирургическая патология;

• кровотечения, кровоизлияния;

• острый период острого нарушения мозгового кровообращения;

• острый период артериальных и венозных тромбозов и эмболий;

• доброкачественные и злокачественные новообразования в зоне воздействия;

• наличие искусственного водителя ритма.

Для КВЧ-пунктуры с индивидуальным подбором зоны противопоказаний не выявлено, но отмечено снижение эффективности при имеющихся оперативных вмешательствах в анамнезе [39].

При КВЧ-терапии без индивидуализации частоты ЭМИ и зоны воздействия (просто КВЧ) есть указания на возможную гиперчувствительность к процедурам больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью с частыми кризами.

28.6.3.12. ВИБРОМАССАЖ

В настоящее время во врачебную практику все шире внедряется метод вибрационной стимуляции при помощи специальных вибромассажеров.

Наиболее эффективен вибромассаж при мышечно-тоническом болевом синдроме. Для получения максимального эффекта частота колебаний должна быть в пределах 50-200 Гц (чаще всего используется частота 10 Гц), время воздействия 20-50 мин, средняя сила давления 1 кг (амплитуда колебаний 1,0-400 мкм).

По эффективности лечение сходно со стимуляцией нервов через кожу, положительные результаты отмечаются в 70% случаев. Рекомендуется воздействовать непосредственно на болевые зоны или точки. T. Zungberg с соавт. (1984) предполагают, что в основе механизма вибрационной стимуляции лежит активизация пластинчатых телец (телец Пачини) в соединительной ткани и первичных окончаний в мышечных веретенах.

При вибрационной стимуляции имеет значение также стимуляция волосяных фолликулов, что вызывает повышение порога боли в среднем на 20%.

Мы применяем электровибромассажер, который сочетает воздействие электротоком и вибрацией на акупунктурную точку или выбранную область тела. С помощью применяемого нами аппарата «LY-5» можно воздействовать вибрацией с частотой 1,5345 Гц на акупунктурные точки и во втором режиме - с частотой 1-48 Гц - на отдельные области тела. Сила тока и частота воздействии подбираются индивидуально. Постепенно увеличивают силу тока и частоту до появления неприятных ощущений у больного.

28.6.3.13. АКВАПУНКТУРА. ФАРМАКОПУНКТУРА

Аквапунктура - это введение в акупунктурную точку дистиллированной воды или изотонического раствора натрия хлорида. **Фармакопунктура** - введение в БАТ лекарств, которые показаны при конкретном заболевании (антибиотики, витамины, биостимуляторы, транквилизаторы и др.).

Аквапунктуру начали применять в начале XX в. В 1928 г. М.И. Аствацатуров рекомендовал при радикулите проводить инъекции прокаина в дермальные болевые точки. А.В. Вишневский в 1942 г. разработал метод обезболивания прокаином при патологии внутренних органов (блокада Вишневского, новокаиновая блокада). В последние годы интерес к этому методу лечения возобновился и за рубежом, что связано с акупунктуроподобным механизмом действия лекарственных веществ, введенных в болевые (триг-герные) зоны.

Источник KingMed

Методика проведения

На необходимую глубину вводят тонкую полую иглу диаметром 0,4-0,5 мм до возникновения предусмотренных ощущений. Затем через нее вводят лекарственное вещество в количестве 0,2-0,5 мл на каждую точку (для аурикулярных точек 0,1 мл). В настоящее время имеется ряд модификаций данного метода, в том числе введение лекарственных средств не только в акупунктурные, но и в болевые точки (триггерные пункты), а также в определенные метамеры в зависимости от патологии внутренних органов.

Метод применяется в основном при нейромышеч-ных и костных заболеваниях. Инъекция лекарственного вещества или раствора (чаще всего используется преднизолон по 25 мг/см, цианокобаламин, стерилизованная вода, плазмол*[9]) по 0,3-0,5 мл в каждый триггерный пункт дает возможность снять болевой синдром и восстановить нарушенную двигательную функцию.

Основной трудностью является умение точно находить триггерные точки; тип лекарственного вещества играет второстепенную роль. Но, несмотря на это, большинство специалистов предпочитает вводить лекарственные вещества в болевые точки.

I. Hetzel (1979) предложил проводить сывороточную акупунктуру, введение сыворотки для лечения ослабленных и хронических больных, используя при этом преимущественно точки согласия меридиана пораженного органа. Академия традиционной китайской медицины рекомендует введение лекарственных веществ в точки-глашатаи и точки согласия при патологии внутренних органов в сочетании с иглоукалыванием.
Американские специалисты утверждают, что успех лечения существенно возрастает, если иглоукалывание сочетать с инъекциями по методу Эдагавы и остеопунктурой (инъекции в надкостницу). Лечение начинают с применения акупунктуры, а затем продолжают, делая инъекции в мышцы, надкостницу. Отмечено, что воздействие на эти три соматические системы (кожу, мышцы, надкостницу) заметно улучшает эффективность купирования хронической боли.

Инъекционная терапия по методу Эдагавы включает инъекции растворов в мышечную ткань, являющуюся, по его мнению, основной тканью, в которой начинается терапевтическое действие этого метода. Эдагава применяет в основном изотонический раствор натрия хлорида с добавлением небольшой дозы дексаметазона для предотвращения реакций тучных клеток в мышцах на инъекцию солевого раствора, для уменьшения воспаления в мышечной ткани, куда вводится раствор. Подчеркивается важность воздействия не только на мышцы соответствующих сегментов вентральной и дорсальной поверхности тела (непосредственно связанных с заболеванием), но и на мышцы,

относящиеся, по мнению автора, к соматовисцераль-ным зонам, что способствует не только облегчению боли, но и восстановлению физиологической функции в этой области.

Метод Эдагавы основан на действии следующих механизмов: стимуляции соматовисцеральных рефлекторных дуг; стимуляции неоспиноталамического тракта (олигосинаптического), вызывающего изменения в латеральном ядре таламуса; локальном спазмолитическом эффекте в мышечной ткани, особенно при сокращении мышц из-за хронической боли.

Объяснить механизм лечебного действия раздражения миомеров можно с помощью сравнительных данных фило- и онтогенеза. Известно, что мышечная, костная и хрящевая ткани, а также сосудистая система происходят из мезодермы. Практически любой внутренний орган имеет важные элементы, происходящие из мезодермы. Например, печень, легкие, поджелудочная железа образуются из эндодермы, но начало кровеносным и лимфатическим сосудам, соединительной и мышечной тканям дает мезодерма, нервным элементам - эктодерма. Для оптимального функционирования внутреннего органа важна не только достаточная его иннервация, но и нормальное функционирование кровеносных и лимфатических сосудов, мышечной системы. Воздействие на миоме-ры и способствует нормализации этих систем.
Воздействие на мышцы туловища и конечностей (инъекции лекарственных веществ, электромиостиму-ляция, массаж, мануальная терапия и др.) оказывает влияние на функциональное состояние соответствующих меридианов и связанных с ними внутренних органов.

Имеют место и обратные взаимоотношения, функциональные (органические) изменения того или иного внутреннего органа или меридиана могут сказываться на состоянии соответствующей мышцы: повышенная чувствительность, миофасциальные уплотнения, контрактура и др.

По механизму действия к методу Эдагавы близка мезотерапия, или мезопунктура, предусматривающая множественные внутрикожные микроинъекции в области проекционных зон больного органа или соответствующего метамера в зависимости от клинической картины и природы заболевания.

Возможен безыгольный метод мезотерапии, заключающийся во введении лекарственных средств в акупунктурную зону с помощью механического инъ-ектора. Применяют микроэлектрофорез различных лекарственных средств, а также обработку БАТ некоторыми раздражающими веществами (стимулин Д-1, паста Розенталя и др.).

Выбор вещества и его дозы зависят от вида патологии: например, при двигательных нарушениях применяют АТФ, неостигмина метилсульфат, при болевом синдроме - прокаин и т.д. Наиболее целесообразно вводить в БАТ раздражающие биогенные и

ферментные средства, анальгезирующие, витаминные препараты, биогенные стимуляторы, медиаторы и др. Мезотерапия обеспечивает длительную стимуляцию ТА и большую вероятность воздействия непосредственно на них при инфильтрации лекарственным веществом.

В ряде случаев хорошие терапевтические результаты дает так называемый метод шрамовых инъекций, или нейротерапия по методу Н. Хунке (автор назвал этот метод секундным явлением, поскольку он дает быстрый результат). Метод используется при болевых синдромах, возникающих после операций или повреждений из-за изменений ткани в области шрама или рубца. Он включает инъекции цианокобаламина (100 мкг/см^2) в болевую зону или по ходу всего рубца; сонопунктуру, воздействие на всю поверхность рубца при мощности излучения 0,5 Вт продолжительностью 90 с; чрескожную электронейростимуляцию с помощью электрического ролика, током пороговой интенсивности частотой 80 Гц с постепенным снижением до 6 Гц.
Анализ существующих методов рефлексотерапии и традиционных принципов позволяет отметить одну общую закономерность. В традиционной акупунктуре рекомендуется воздействовать на разную глубину тканей в зависимости от заболевания и его давности. Согласно современной трактовке воздействие на кожу (эктодермальная ткань) оказывает влияние преимущественно на нервную систему и через нервную систему на соединительнотканные образования и мышцы (мезодермальная ткань), что, в свою очередь, оказывает влияние преимущественно на костно-мышечную систему и систему кровообращения, а через них - на органы и другие системы и, наконец, на глубинные, органные структуры (эндодермальная ткань), то есть непосредственно на пострадавший орган.

Практически исходя из этих позиций можно объяснить многие новые методики, предложенные рядом авторов, когда та или иная манипуляция имеет преимущественную точку приложения: кожа при раздражении многоигольчатым молоточком; соединительная ткань и костно-мышечная система при мезотерапии, мануальной терапии и при применении метода Эдагавы и т.д.

В клинической практике при лечении различных заболеваний существует оптимальная зона (уровень) для воздействия, однако определить ее не всегда просто. В этих случаях нередко врачу приходится менять тактику. Если стимуляция кожных зон малоэффективна, следует переходить на другой уровень или стимулировать несколько уровней одновременно и т.д. Однако при этом сохраняется одна общая закономерность: положительный результат в рефлексотерапии заболеваний внутренних органов достигается воздействием на метамеры, имеющие общую сегментарную иннервацию с пораженным органом.

Следовательно, рефлексотерапия в клинике внутренних болезней в сущности своей метамерна, воздействие на различные ткани (дерматомер, миомер, скелетомер)

подкрепляется при необходимости классической акупунктурой или воздействием на микроакупунктурные системы. В подобных случаях обеспечивается многоуровневый подход: воздействие на зону скальпа, стимуляция определенных отделов коры большого мозга; воздействие на ушную раковину (ствол мозга) и т.д.

Список литературы

1. Авакян Г.Н., Цибуляк В.Н., Авакян М.Н. Изучение механизма акупунктурной гипоалгезии методом тестирования спинальных нейронов // Журн. анестезиологии и реанимации. 1979. № 5. С. 10-16.

2. Авакян Г.Н., Латышева О.Г. Новые данные о механизме действия иглорефлексотерапии. Сб. традиционной медицины. 1998. С. 33.

3. Авакян Г.Н. Рефлексотерапия заболеваний нервной системы. М., 1999.

4. Вельховер Е.С., Никифоров В.Т. Основы клинической рефлексотерапии. М., 1984. 224 с.

5. Вогралик В.Г., Вогралик М.Ф. Иглорефлексотерапия. Горький, 1978. 236 с.

6. Гойденко В.С., Плоцкий И.С. Эффективность иглотерапии при гиперкинезах // Теоретическое обоснование и практическое применение метода иглоукалывания. Л., 1972. С. 15-16.

7. Гойденко В.С., Котенева В.М. Практическое руководство по рефлексотерапии. М., 1982.

8. Качан А.Т. «Точечный» массаж при неврите лицевого нерва: учебное пособие по физиотерапии. Л., 1977. С. 35-41.

9. Кац Ю.Д., Олейникова О.М, Авакян Г.Н. Новая система купирования болевых синдромов, основанная на отраженных зонах парных меридианов // Ж. Рефлексотерапия и комплементарная медицина. 2016. №2 (16). С. 33-38.

10. Лувсан Г. Традиционные и современные аспекты восточной рефлексотерапии. М., 1990.

11. Овечкин А.М. Основы чжень-цзю-терапии. СПб.: Норд, 1991.

12. Русецкий И.И., Терегулов А.Х. Краткое руководство по китайскому иглоукалыванию. Казань, 1962.

13. Самосюк И.З., Лысенюк В.П. Акупунктура: Энциклопедия. Киев; М., 1994.

14. Табеева Д.М. Руководство по иглорефлексотерапии. М., 1980.

15. Тыкочинский Э.Д. Основы иглорефлексотерапии. М., 1979.

16. Усова М.К., Морохов С.А. Краткое руководство по иглоукалыванию и прижиганию. М., 1974.

17. Хуан Ди Нэй Цзин Лин-шу. Внутренний канон Желтого императора. Пекин, 1978 (кит. яз.).

18. Acupuncture and moxibustion. Peking: People's publishing Co., 1970.

19. Cheng Xinnong. Chinese acupuncture and moxibustion. Beijing: Foreign Language Press, 1987.

20. La Fuye R de. Traite d'acupuncture, la Synthese de l'acupuncture et de I'homeopathie I'homeosiniiatrie diather-mique. Paris, 1956.

21. Morant S. Acupuncture chinoise. Paris, 1957.

22. Niboyet E.H. La moindre resistance a l'electricite de surfaces puctiformes et detralets cutanes concordant avec les «points et meridians» bases de l'acupincture. These de sciences. Marseilie, 1963.

23. A Textbook on acupuncture and moxibustion. Shanghai nanjing college of Traditional chinese medicine. Shanghai Science and Technology Publishing House, 1979.

24. Zhang Rui-bu, Wu Xiu-fen, Hissi S. Wang. Illustraited dictionary of chinese accupuncture. China Sheep's Publ. Ltd., 1985.

28.7. ПСИХОТЕРАПИЯ

Б.Д. Карвасарский, Т.Л. Исурина, В.А. Абабков

Психологические влияния с лечебной целью существовали на протяжении всей истории человечества.

В близком к современному значению термин «психотерапия» впервые применен в 1853 г. Dendy в работе «Психотерапия для лечения умственных влияний». Общеупотребительным термин становится в 90-х гг. XIX в. Одним из наиболее точных определений психотерапии является данное в 1989 г. F.H. Kanfer. Под психотерапией он понимает «попытку решения проблемы, в которой профессионально подготовленный специалист помогает пациенту изменить неэффективные или патологические способы мышления, поведения или эмоционального реагирования». Будучи методом лечения, психотерапия традиционно входит в компетенцию медицины. Разрабатывая содержание и границы психотерапии, разные авторы подчеркивают интегратив-ный ее характер, включение в ее научный, практический аппарат и методологию современных достижений науки, в первую очередь психологии и медицины. Психотерапевтическое лечение специфично, основано на психологических методах воздействия на клинические феномены и отчасти на страдание, поэтому оно становится точкой пересечения ряда областей знания: медицины, психологии, социологии, педагогики и др. Особое место в развитии психотерапии принадлежит научной психологии: именно психологические концепции стали теоретической основой для возникновения и развития основных направлений современной психотерапии. Психотерапия находит возрастающее признание в общей медицине. Происходит экспансия психотерапии во внеклиническую среду (реадаптация и реабилитация после пребывания в лечебном учреждении, кабинеты социально-психологической помощи, семейных отношений и др.).
Психологические методы воздействия в психотерапии включают в первую очередь языковое общение, которое, как правило, реализуется во время специально организованной встречи психотерапевта с пациентом или группой пациентов. В последнее время большое значение уделяют и средствам невербальной коммуникации. В общем виде в психологический инструментарий психотерапии входят средства и формы воздействия, способные влиять на интеллектуальную деятельность пациента, его эмоциональное состояние и поведение (Карвасарский Б.Д., Исурина Г.Л., 2006).

Существование различных моделей психотерапии обусловлено воздействием разнообразных социально-культурных, экономических и других факторов, оказывающих влияние на развитие психотерапии в современном мире. Это заостряет вопрос о социальной релевантности целевых установок в психотерапии и ее нормативном аспекте. Развиваясь, основные модели психотерапии способствуют

созданию новых и совершенствованию существующих психотерапевтических методов, методических приемов и форм организации психотерапии. Проблема профессиональной ответственности психотерапевта, осуществляющего комплекс диагностических, психотерапевтических, психопрофилактических и психогигиенических мероприятий, является особенно актуальной в связи с деятельностью психотерапевтических кабинетов в общей медицинской сети, с привлечением к этой работе большого количества специалистов. Однако, несмотря на очевидный интердисциплинарный характер психотерапии, ее следует считать лечебной медицинской дисциплиной, а учет и разработка ее клинических основ приобретают сегодня первостепенное значение. Это не исключает использования психотерапевтических методов (соответствующим образом модифицированных) также для решения психопрофилактических, психокоррекционных и иных задач.

Одна из косвенных причин существования различных моделей и методов психотерапии - отсутствие вполне убедительных критериев большей эффективности одних методов по сравнению с другими. Диапазон их очень широк: рациональная психотерапия, психотерапевтические подходы гуманистической ориентации, большое количество поведенческих приемов, разные школы психоанализа и т.п. Всего в настоящее время насчитывают более 600 самостоятельных методов психотерапии, которые можно распределить на 4 основных направления: психодинамическое, когнитивно-поведенческое, экзистенциально-гуманистическое, коммуникационно-ориентированное. Если бы они претендовали только на лечение определенных патологических состояний, с этим можно было бы согласиться: они дополняли бы друг друга. Однако, к сожалению, это не так. Каждый психотерапевтический подход претендует на эффективность при лечении почти во всех областях медицины, хотя в большинстве случаев их теоретические основы и методы трудно совместимы. Особенность практического здравоохранения относительно психотерапии состоит в том, что больной обращается к врачу за помощью, а выбор терапии часто зависит не от диагноза или других объективных характеристик состояния пациента, а от того, к какой школе психотерапии причисляет себя врач (клинический психолог), и даже когда терапия оказывается неэффективной, пациента не переводят к психотерапевту, использующему другие методы. В связи с этим большое значение на современном этапе развития психотерапии имеют поиск и исследование общих факторов психотерапевтического воздействия, что позволит существенным образом приблизиться к определению эффективности психотерапевтических методов, которая применительно к многим из них до настоящего времени либо не исследована вовсе, либо не доказана.

В настоящее время наиболее важными показателями научной обоснованности психотерапевтических методов являются: 1) доказательство эффективности; 2) обоснование положениями, не противоречащими современным научным данным

(Клиническая психология и психотерапия, 2012). Они, а не харизма психотерапевта, должны определять выбор метода психотерапии.

Возможна систематизация различных видов психотерапии по следующим критериям: 1) по числу и характеру участников (индивидуальная, супружеская, семейная, групповая); 2) по времени проведения (краткосрочная, долговременная); 3) по характеру решаемых задач (каузальная, симптоматическая, направленная на решение проблемы); 4) по степени участия психотерапевта (прямое, медиаторное, самопомощь) и др. (Психотерапевтическая энциклопедия, 2006). Кроме того, различают психотерапию, проводимую в амбулаторных условиях, и психотерапию, осуществляемую в условиях стационара (последняя предполагает более интенсивные условия лечения и применение определенных методов воздействия). На практике имеет также значение отличие групповой психотерапии от семейной и индивидуальной, поскольку каждая из них связана с определенными предпосылками в отношении показаний, подготовки психотерапевта, техники и условий проведения сеансов.

28.7.1. Цели психотерапии и показания

В самом общем плане можно говорить о двух клинических предпосылках широкого и эффективного применения психотерапии. Во-первых, это прямое использование ее лечебного действия при большом круге заболеваний, в этиопатогенезе которых психическому фактору отводится определяющая (например, невротические расстройства) либо весьма существенная (например, другие пограничные психические расстройства) роль. Во-вторых, ее лечебно-профилактическое значение с учетом психосоциальных реакций на соматические, в том числе нервные, болезни, их последствий, влияния специфических соматических расстройств на психологическое функционирование индивида, его поведение и пр. Это связано с современным признанием биопсихосоциальной модели, заостряющей вопрос о соотношении биологических (прежде всего фармакологических), психологических и социальных воздействий в системе лечения различных заболеваний.
Что же касается целей, задач, выбора методов психотерапии, то они определяются конкретными характеристиками больного, болезни и социальными условиями:

1) личностными особенностями пациента и реакциями его на болезнь;

2) ролью психологических факторов в этиопатоге-незе заболевания;

3) нозологической принадлежностью болезни и ее этапами;

4) ролью социальных условий в организации и проведении психотерапии.

Клинический подход к проведению психотерапии, помимо учета нозологического характера болезни, ее патогенетических механизмов, закономерностей течения, включает также выбор методов психотерапии, адекватных различным

организационным формам, в которых ее осуществляют, - учреждениям амбулаторного, полустационарного, стационарного, санаторного и других типов.

28.7.2. Медицинские противопоказания к психотерапии

В качестве относительных противопоказаний для направления больных к психотерапевту и проведения психотерапии рассматривают следующие болезни и состояния:

• соматические заболевания в острой стадии, хронические заболевания в стадии обострения;

• острые инфекционные заболевания до окончания срока изоляции пациента;

• другие заболевания, приводящие к необходимости стационарного лечения и постоянного специального ухода.

28.7.3. Методики психотерапии, применяемые при заболеваниях нервной системы

В обширной литературе по психотерапии указания на целесообразность психотерапевтических методов при органических заболеваниях нервной системы встречались у многих известных отечественных специалистов: В.М. Бехтерева, П. Шильдера, а также в работах более позднего периода С.Н. Давиденкова, К.И. Платонова, Б.Д. Карвасарского и др. (Психотерапия, 2002).

Еще В.М. Бехтерев указывал на нейрофизиологическое объяснение эффективности гипнотерапии при органических заболеваниях нервной системы. В 1911 г. он писал, что «при всяком органическом заболевании нервной системы имеются расстройства, обусловленные сопутствующими функциональными изменениями соседних или более удаленных участков нервной системы», и что поэтому появляется возможность «некоторого влияния гипнотических внушений на нервные поражения органического происхождения». Об эффективности гипнотерапии у хорошо поддающихся гипнозу больных, направленной на ослабление таких органических проявлений, как парезы, параличи, дизартрия, интенционное дрожание, нарушения мышечного тонуса, фантомные боли и другие, свидетельствуют исследования известного отечественного психотерапевта К.И. Платонова и других авторов (Психотерапия, 2002). Ссылаясь на собственные наблюдения, К.И. Платонов отмечал ослабление свежих и застарелых органических парезов и параличей различной этиологии под влиянием тренировочных упражнений по лечебной физкультуре, проводимых в состоянии гипнотического сна. Ряд авторов указывают на регресс не только субъективных жалоб, но и объективных неврологических симптомов при гипнотерапии больных с поражениями нервной системы травматического, сосудистого, инфекционного и токсического генеза. В этом случае психотерапевтическое воздействие реализуется через неспецифические структуры лимбико-ретикулярного комплекса, влияющего на

функциональное состояние нервной системы на разных ее уровнях опосредованно, через речевые (второсигнальные) неокортикальные зоны. При очаговых поражениях мозга, сопровождающихся, например, спастическими гемипарезами, можно уменьшить их клинические проявления (несколько повысить мышечную силу, уменьшить тонус, восстановить в известной мере чувствительность и др.), в частности, путем мобилизации резервных компенсаторных возможностей со стороны неспецифических структур лимбико-ретикулярного комплекса. Также сообщалось об относительной эффективности гипнотических внушений у больных паркинсонизмом, что объяснялось особой ролью неспецифических систем мозга в патогенезе заболевания и нейродинамиче-скими нарушениями, лежащими в основе симптомообразования при данном заболевании. Суггестивную психотерапию можно также применять для снятия неврозоподобной симптоматики непсихогенной природы при органических заболеваниях нервной системы.

При проведении психотерапии в общем комплексе лечебных мероприятий (дегидратационной, противовоспалительной терапии и др.) существенное психотерапевтическое значение для больного приобретает сам факт установления у него определенного заболевания после проведенного обследования. Основные задачи психотерапии при этом - убедить больного в больших компенсаторных возможностях нервной системы, активизировать личность для преодоления болезненных нарушений и приспособить к условиям жизни. С этой целью можно использовать рациональную психотерапию. Большое значение имеет психотерапия в группе, особенно в форме «лечебной перспективы». Эта техника целесообразна, так как диагноз органического заболевания головного мозга, как правило, вызывает у больных тревогу. Необходимо дать им возможность убедиться в перспективности проводимой терапии. Для этого в группу приглашают пациентов со сходными болезненными нарушениями, закончивших лечение с благоприятными результатами, хорошей социальной и трудовой реадаптацией после него.

Одна из основных целей психотерапии в комплексном лечении больных с органическими заболеваниями ЦНС - устранить невротический компонент, обусловленный реакцией личности на болезнь, часто в связи с ятрогениями, а также в виде более сложных сопутствующих психогенных образований. У некоторых больных возникновение расстройств невротического регистра обусловлено патологической реакцией на поражение нервной системы, а переживание болезни приобретает характер психогении вследствие их личностных особенностей (тревожная мнительность, ипохондричность, эгоцентризм). Генез этих вторичных невротических симптомов в клинической картине органических поражений головного мозга, особенно при энцефалитах с поражениями межуточного мозга, тесно связан с генерализованными системными нарушениями сенсорной сферы. Для этих больных характерны сенестопатии, частые нарушения телесной и (особенно) висцеральной

схемы тела, яркие психосенсорные расстройства. Эти ощущения больные переживают особенно остро и тяжело, у них появляется убежденность в реальности жизненной катастрофы, которая может возникнуть в любой момент вопреки заверениям врача. Нередко больные полностью углубляются в переживания, связанные с пугающими телесными ощущениями, сосредоточивают на них все свое внимание и оказываются выключенными из обычного круга семейных и социальных проблем. Реакцией на эти расстройства, как правило, становятся невротические фобии: страх «сойти с ума», страх инсульта, страх возникновения опухоли. Отмечаемая многими авторами ипохондрическая настроенность больных с указанными заболеваниями сопровождается стойкой фиксацией на своих ощущениях, чрезмерной обеспокоенностью состоянием здоровья и может ятрогенно подкрепляться диагностическими ошибками. При лечении больных с невротической фиксацией органических нарушений существенное значение имеет косвенное внушение, в частности, в виде психотерапевтического опосредования и потенцирования различных видов биологической терапии. О целесообразности косвенного психотерапевтического воздействия (опосредованная суггестия) известно давно.

Важную роль психотерапия приобретает в комплексном лечении больных, у которых затяжное, длительное течение органического заболевания нервной системы становится фактором, который способствует возникновению более сложных психогений, выявляемых лишь при глубоком изучении истории развития больного и формирования его отношений к окружающей действительности. При деструктивных поражениях болезненно измененный мозговой субстрат характеризуется снижением сопротивляемости и выносливости, поэтому ситуация, незначительная для здоровой нервной системы, становится в этих условиях декомпенсирующей. Подобные больные склонны к рецидивам заболевания и декомпенсации по психогенному пути и хорошо восстанавливаются при разрешении ситуации с помощью психотерапии. При этом нередки случаи, когда тот или иной неблагоприятный фактор в жизни больного приобретает патогенное значение лишь после перенесенного органического заболевания нервной системы. При органических заболеваниях со значительно выраженным компонентом невротического нарушения психотерапия более эффективна в стационаре, где для этого созданы благоприятные условия (длительный и постоянный контакт врача с больным, что необходимо для систематической индивидуальной психотерапии, возможность проводить групповую психотерапию и различные виды так называемой социотерапии). Психотерапевтическое значение имеет сам факт поступления больного с органическим заболеванием нервной системы в стационар для тщательного обследования, а также лечебная атмосфера отделения или клиники.

В широкой врачебной практике нередко встречаются пациенты, которым с самого начала ставят обоснованный диагноз органического заболевания нервной системы, однако часто даже длительное, многолетнее лечение оказывается не вполне

эффективным. При клинико-психологическом изучении больного выявляют невротическую и ипохондрическую фиксацию основных болезненных симптомов. Тщательное выяснение истории жизни больного, особенностей его личности позволяет понять содержание этой фиксации и выявить психогенные факторы, ее обусловливающие. Один из основных и наиболее адекватных методов восстановительного лечения в этих случаях - психотерапия в ее различных формах, включая отечественный вариант личностно-ориенти-рованной психотерапии.

Отмечена эффективность психотерапии в комплексе лечения неврологических больных для устранения вторичных невротических и неврозоподобных расстройств на фоне инфекционных, сосудистых и травматических заболеваний нервной системы. Приводятся данные о полезности различных методов психотерапевтического лечении больных с травматическими поражениями позвоночника и спинного мозга, неврологическими нарушениями, характерными для этой группы больных (нарушения функций кишечника, мочевого пузыря, расстройства движения и чувствительности). Эффективность психотерапии у больных с поражениями нервной системы на спинальном и периферическом уровнях объясняют участием в механизмах их компенсации церебральных структур, в частности, имеют значение нисходящие корригирующие влияния лимбической системы на функциональное состояние спинальных и периферических образований, включая их моторные, сенсорные, вегетативно-трофические проявления. Указывают на различную эффективность психотерапии в зависимости от синдромальной структуры нервно-психических нарушений. Например, менее эффективной оказалась психотерапия у больных с сенестоипохондрическим синдромом.

В системе лечения неврологических больных широкое распространение в нашей стране получила аутогенная тренировка. Аутогенная тренировка более адекватна при восстановительной терапии остаточных явлений органических заболеваний ЦНС, прежде всего для устранения широкого круга функциональных расстройств невротического и неврозоподобного характера. Заслуживают внимания данные об использовании аутогенной тренировки для расслабления отдельных мышечных групп при таких терапевтически резистентных формах заболеваний, как спастическая кривошея, лицевой параспазм и др. Возрастает количество примеров лечения нервно-психической патологии с использованием принципа БОС. Этот метод дает положительный результат у больных с последствиями травм позвоночника и спинного мозга, при активной восстановительной терапии больных с постинсультными двигательными нарушениями. Многочисленная литература посвящена использованию этого метода при лечении мигрени.

В связи с широким распространением спондило-генных поражений нервной системы особого внимания в психотерапевтическом плане заслуживает хронический болевой синдром, обусловленный дегенеративно-дистрофическими поражениями пояс-нично-

крестцового и других отделов позвоночника. В переживаниях и поведении таких пациентов, адаптационные ресурсы которых не позволяют успешно преодолевать стресс боли, что приводит к усилению болевых симптомов, формированию ограничительного поведения, развитию сопутствующих депрессивных расстройств и нарушений социальной адаптации, выделяют: страх боли, чувство беспомощности, капитуляцию перед болью. В психологическом конструкте «принятие боли» выделяют два основных аспекта, важных для реализации психотерапевтических воздействий когнитивно-поведенческого плана: сохранение активности (вовлеченности в повседневную деятельность) в противоположность самоограничению, снижению уровню активности; готовность жить с болью (Вассерман Л.И., Абабков В.А., Трифонова Е.А., 2010). Психотерапия в этих случаях основывается на предварительном исследовании наличия и степени выраженности у больных неврологических нарушений, неадекватных мышечно-тонических реакций.
Следует также иметь в виду неосознаваемую «условную желательность» заболевания в тех случаях, когда оно способствует решению каких-либо проблем, значимость которых для больного выше, чем значимость проблем, непосредственно связанных с остеохондрозом. Реабилитация таких больных, особенно с резко выраженной психической дезадаптацией, приводит к необходимости длительного амбулаторного лечения у психотерапевта наряду с лечением у невролога по поводу основной патологии. В психотерапии хронического болевого синдрома при остеохондрозе находят применение следующие методы психотерапии: различные когнитивно-поведенческие методы, конечная цель которых сводится к тому, чтобы обучить пациентов лучше справляться с болью; методы саморегуляции (БОС по температуре или электрической активности мышц в сочетании с релаксационными упражнениями).

В этой группе больных в психотерапии прежде всего нуждаются люди с хроническим болевым синдромом. У них часто выявляют невротические, ипохондрические расстройства в форме «невротической фиксации» основного заболевания. При экспериментально-психологическом исследовании у больных выявляют повышенный уровень субъективного восприятия боли, его сенсорного и аффективного компонентов. Структура установок в отношении болезни и лечения у больных становится неконструктивной. До начала лечения у пациентов этой нозологической группы не возникает желания понимать причины своего заболевания, способы поведения и эмоционального реагирования, изменить неадекватные эмоциональные и поведенческие стереотипы.

Накапливается опыт проведения групповой психотерапии при различных заболеваниях нервной системы. На первых занятиях рассматривают особенности заболевания (течение, прогноз). В дальнейшем обсуждают проблемы, волнующие обычно таких пациентов, - необходимость и пути повышения их эмоционально-волевой и социальной активности, коррекцию установок и отношений к различным

социально-бытовым условиям, адекватное отношение к симптомам заболевания, противодействие их возникновению. Также обсуждают вопросы, связанные с возвращением больных в семью (здесь важна и семейная психотерапия), подготовкой к выходу на пенсию и в связи с этим - к новому укладу жизни. При соответствующих показаниях групповую психотерапию можно сочетать с другими видами психотерапии. Литературные данные свидетельствуют о том, что целесообразно интегрировать психотерапию в систему лечения и реабилитации сосудистых заболеваний головного мозга, обычно в постинсультном периоде. Т.Д. Демиденко и Н.Г. Ермакова (2004) разработали методы психотерапии постинсультных больных. Объектом лечебного воздействия здесь стали реактивно-личностные наслоения (снижение самооценки, потеря веры в выздоровление), особенно выраженные у больных с тяжелыми дефектами двигательных, сенсорных и других функций. Лечение осуществляют методами индивидуальной и групповой психотерапии, обычно в малых группах, терапия включает различные формы рациональной психотерапии: групповые занятия с использованием приемов «психотерапевтического зеркала», «коррекции масштаба переживания», «лечебной перспективы», техники когнитивно-поведенческой психотерапии, музыкотерапии, арттерапии, помогающие больным выработать адаптивные установки и мобилизовать собственную активность. Значительное место отводят элементам психогимнастики, двигательной терапии, наиболее адекватным задачам эмоциональной и моторной активации больных. Для опосредованного воздействия на локальный дефект используют различные игровые методики и специальные приемы идеомоторной тренировки. Большое значение приобретает семейная психотерапия: разъяснительная работа с родственниками больного, цель которой - настроить их на адекватное отношение к пациенту и его заболеванию, а также обучить навыкам ухода за больными. Особенность занятий в психотерапевтических группах больных, перенесших инсульт, - желательное участие в них (помимо психотерапевтов) медицинских сестер. В групповых дискуссиях коррекции подвергаются неверные представления пациентов о параличе, проблемы выздоровления и предупреждения повторных инсультов. Перед выпиской психотерапевтические усилия направляют на то, чтобы снять тревогу, избавить пациентов от тягостных мыслей, связанных с боязнью лишиться заботы, вселить в них уверенность в улучшении состояния.

Указывают на эффективность индивидуальной и групповой психотерапии в системе реабилитации больных с последствиями инсульта и нейротравмы. Для восстановления коммуникативной функции речи у больных с афазией проводили психотерапию, сочетающую логопедические и другие групповые формы работы: занятия с использованием методов собственно групповой психотерапии, по восстановлению речи растормаживающего и стимулирующего характера, с использованием дифференцированных методик, применяемых в практике индивидуального обучения,

по восстановлению речи в учреждениях клубного типа и в процессе трудовой деятельности (Психотерапия, 2002).

Групповая психотерапия может включаться в комплекс лечебно-восстановительных воздействий при других неврологических заболеваниях, с ее помощью решают задачи, указанные выше. Групповая психотерапия оказывается полезной даже в случаях длительной инвалидизации пациентов. Так, описан опыт работы с больными, страдающими хронической прогрессирующей формой нервно-мышечной дистрофии. Психотерапию с целью уменьшить зависимость, предотвратить уход от социальной деятельности, изоляции и отчуждения пациентов проводили 1 раз в неделю по 1,5 ч. После 9-месячных занятий отмечено терапевтически благоприятное изменение установок и функционирования членов группы.

В современной зарубежной клинической психологии и психотерапии (Клиническая психология и психотерапия, 2012) выделяют расстройства функций, причиной которых могут быть и различные неврологические заболевания. Это двигательные расстройства, расстройства восприятия, памяти, научения, сна. Приводятся их классификации и принципы диагностики, анализ условий развития, на основе которых предлагаются научно обоснованные, наиболее эффективные клинико-психологические вмешательства (методы психотерапии). В основном речь идет о методах психотерапии когнитивно-поведенческого направления, специальных тренингах. При двигательных расстройствах в комплексном лечении используют также двигательную терапию. Психологические вмешательства при расстройствах восприятия имеют дифференциацию в зависимости от вида расстройства. Они основываются на двух принципах: восстановление нарушенных функций или действий (реституция) и замена нарушенной функции на другую или применение внешних вспомогательных средств (компенсация или реституция). Используемые при лечении расстройств памяти после повреждений головного мозга специфические методы могут делиться на: 1) служащие для снижения уровня требований к памяти; 2) ставящие целью развитие компонентов памяти; 3) методы, с помощью которых должны улучшиться метакогнитивные знания и условия решения соответствующих проблем. Психологические вмешательства при расстройствах научения включают: 1) вмешательства при расстройствах усвоения учебных навыков; 2) вмешательства при индивидуально отклоняющихся от нормы предпосылках научения. Психотерапия расстройств сна также дифференцируется в зависимости от их этиологии. Практическое применение находят методы релаксации, психообразование с учетом правил здорового сна, структурирование ритма «сон-бодрствование», когнитивные техники (парадоксальная интенция, остановка мыслей, решение проблем и др.).

Психотерапия является в настоящее время активно развивающейся научной дисциплиной с регулярным эмпирическим уточнением ее возможностей и перспектив при различных расстройствах. В связи с этим можно ожидать появления новых, более

эффективных и экономичных методов и форм психотерапии, в том числе при неврологических заболеваниях.

Список литературы

1. Вассерман Л.И., Ababков В.А., Трифонова Е.А. Совладание со стрессом: теория и психодиагностика: учебно-методическое пособие. СПб.: Речь, 2010. 192 с.

2. Демиденко Т.Д., Ермакова Н.Г. Основы реабилитации неврологических больных. СПб.: Фолиант, 2004. 304 с.

3. Карвасарский Б.Д., Исурина Г.Л. Психотерапия: основные понятия. Психическое здоровье. 2006. № 1. С. 52-60.

4. Клиническая психология и психотерапия: пер. с нем. 3-е изд. / под ред. М. Перре, У. Бауманна. СПб.: Питер, 2012. 944 с.

5. Психотерапевтическая энциклопедия / под ред. Б.Д. Карвасарского. 3-е изд. СПб: Питер, 2006. 944 с.

6. Психотерапия: учебник / под ред. Б.Д. Карва-сарского. 2-е изд. СПб.: Питер, 2002. 672 с.

7. Kanfer F.H. The scientist-practitioner connection: myth or reality? // New Ideas in Psychology. 1989. Vol. 7. N 2. P. 147-154.

Дополнительные иллюстрации

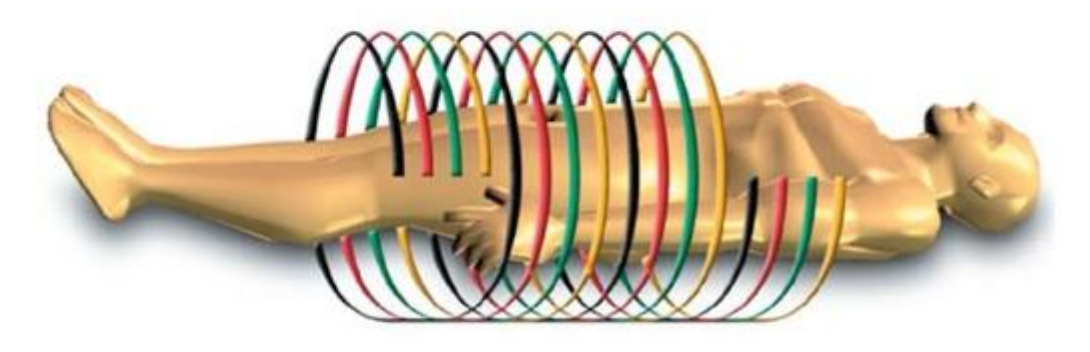


Рис. 2.2. Спиральный режим сканирования (схема движения трубки относительно тела пациента)

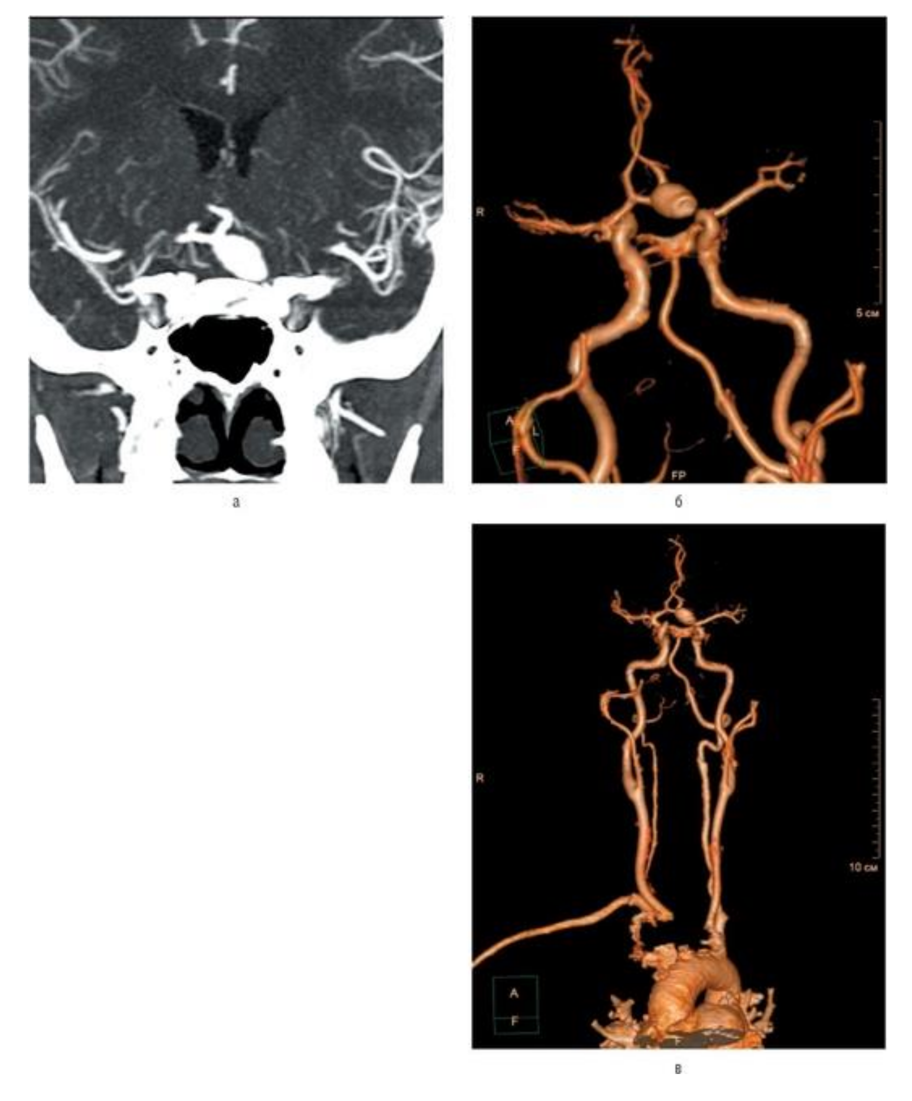


Рис. 2.4. Спиральная компьютерная томографическая ангиография сосудов головного мозга и шеи. На фронтальной спиральной компьютерной томографической ангиограмме (а) и на 3D-реконструкции (б, в), выполненных с удалением костных и мягкотканных структур, определяется крупная артериальная аневризма в проекции передней соединительной артерии

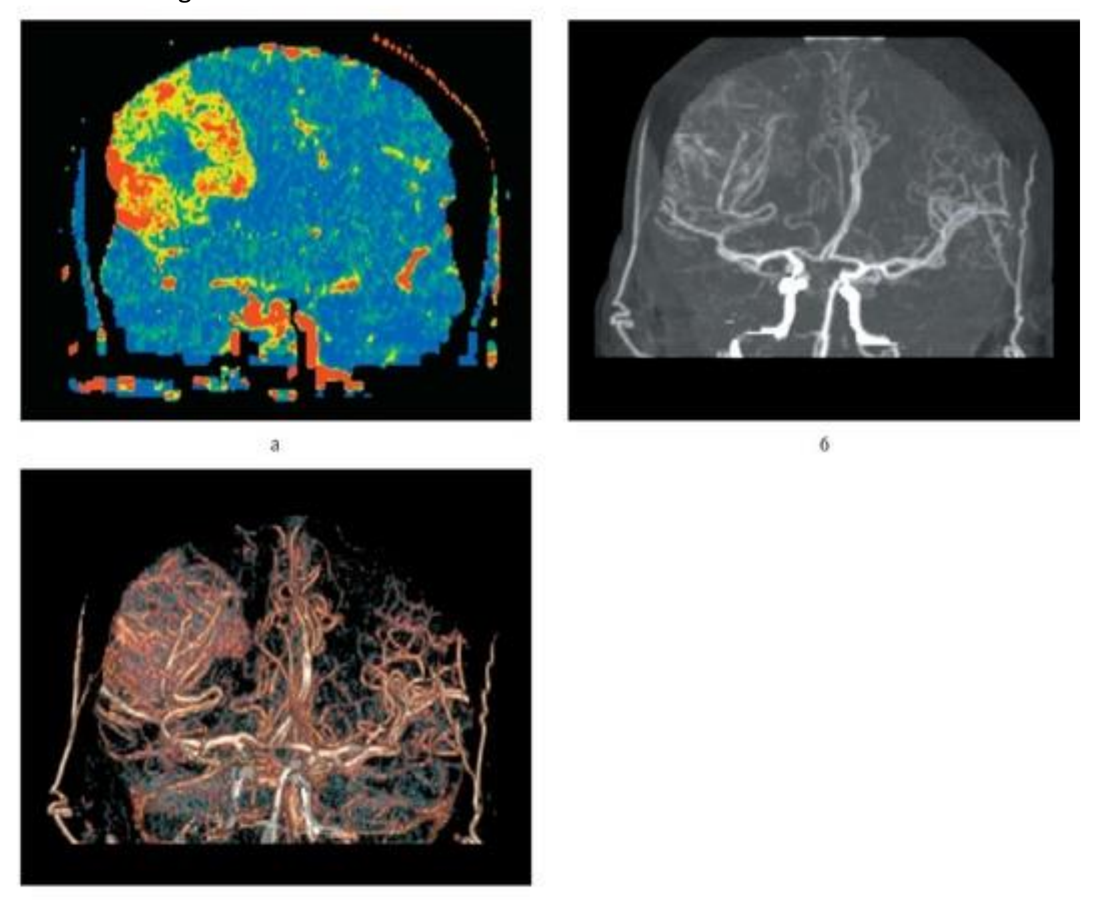


Рис. 2.5. 4Э-компьютерная томографическая ангиография позволяет одновременно получить информацию о церебральной перфузии (а - CBV-карта перфузии при анапластической менингиоме) и реконструировать питающие опухоль артерии (б - МИП-обработка, в - объемная реконструкция)

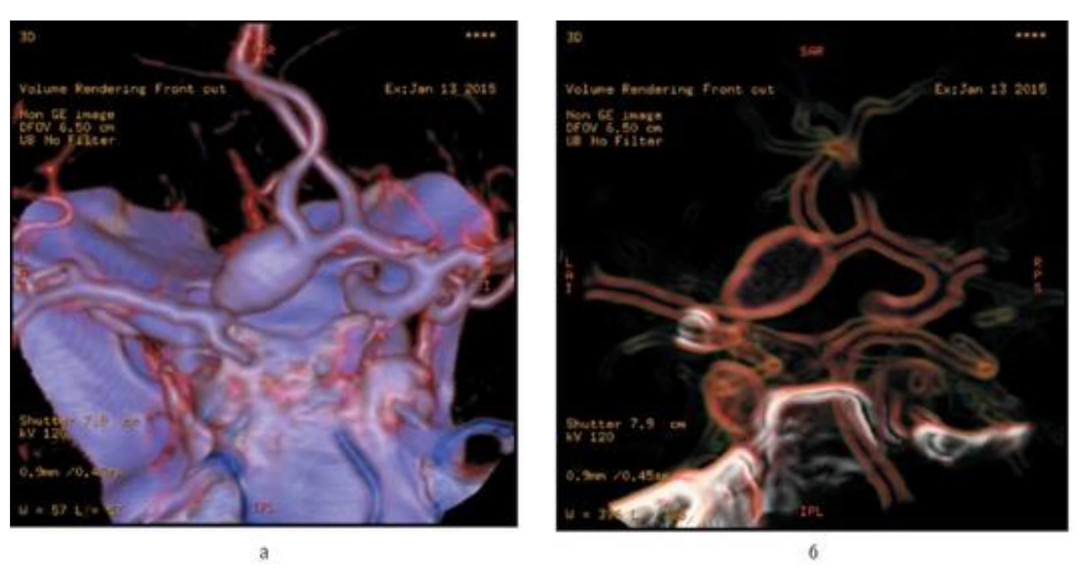
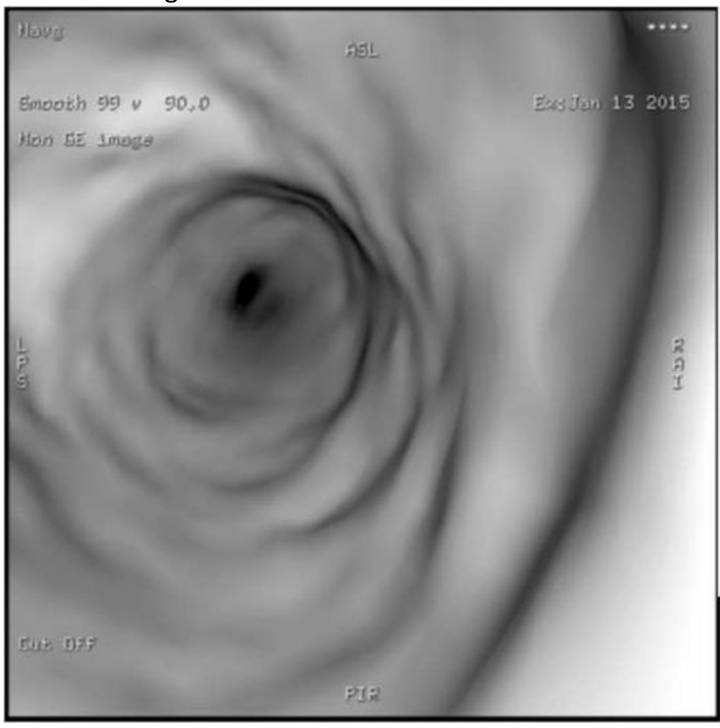


Рис. 2.6. 3Э-реконструкция данных компьютерной томографической ангиографии, вид спереди на мешотчатую аневризму при построении на основе различных алгоритмов объемной реконструкции: а - VR, б - VR с прозрачной моделью

Источник KingMed



в

Рис. 2.6. *Окончание.* 30-реконструкция данных компьютерной томографической ангиографии, вид спереди на мешотчатую аневризму при построении на основе различных алгоритмов объемной реконструкции: виртуальная эндоскопия (в - метод затененных поверхностей)

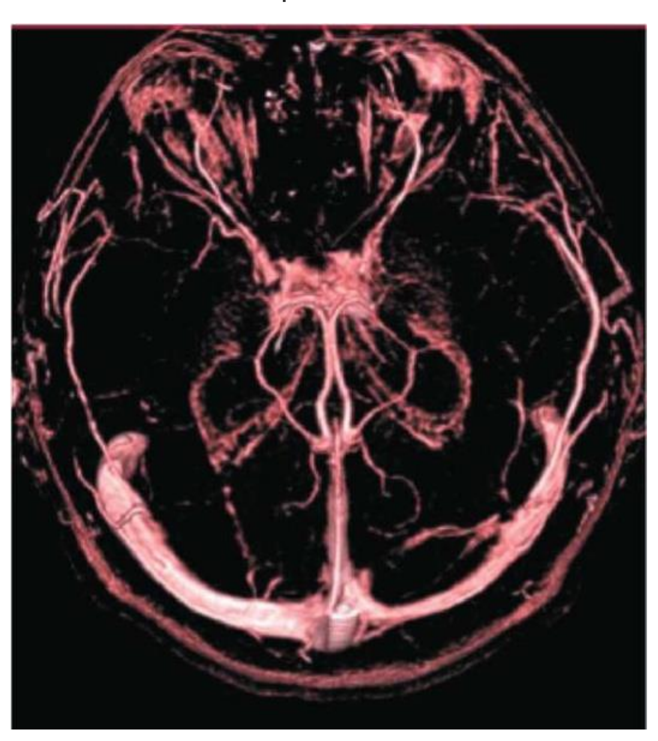


Рис. 2.10. Магнитно-резонансная ангиография с контрастным усилением сосудов головного мозга на фоне подавления магнитно-резонансного сигнала от артерий позволяет визуализировать венозную систему головного мозга с высоким пространственным разрешением

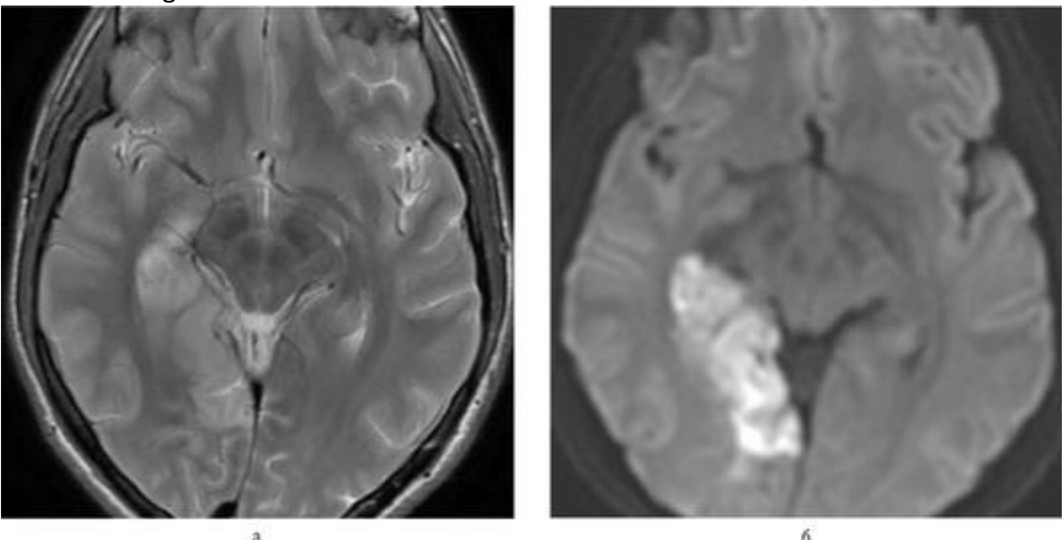


Рис. 2.12. Острейшая фаза (5 ч) мозгового инсульта в вертебробазилярной системе. На T_2-взвешенном магнитно-резонансном изображении (а) определяется зона патологического повышения магнитно-резонансного сигнала в проекции правой затылочной доли. На диффузионно-взвешенном изображении (б) зона поражения имеет типично высокий магнитно-резонансный сигнал

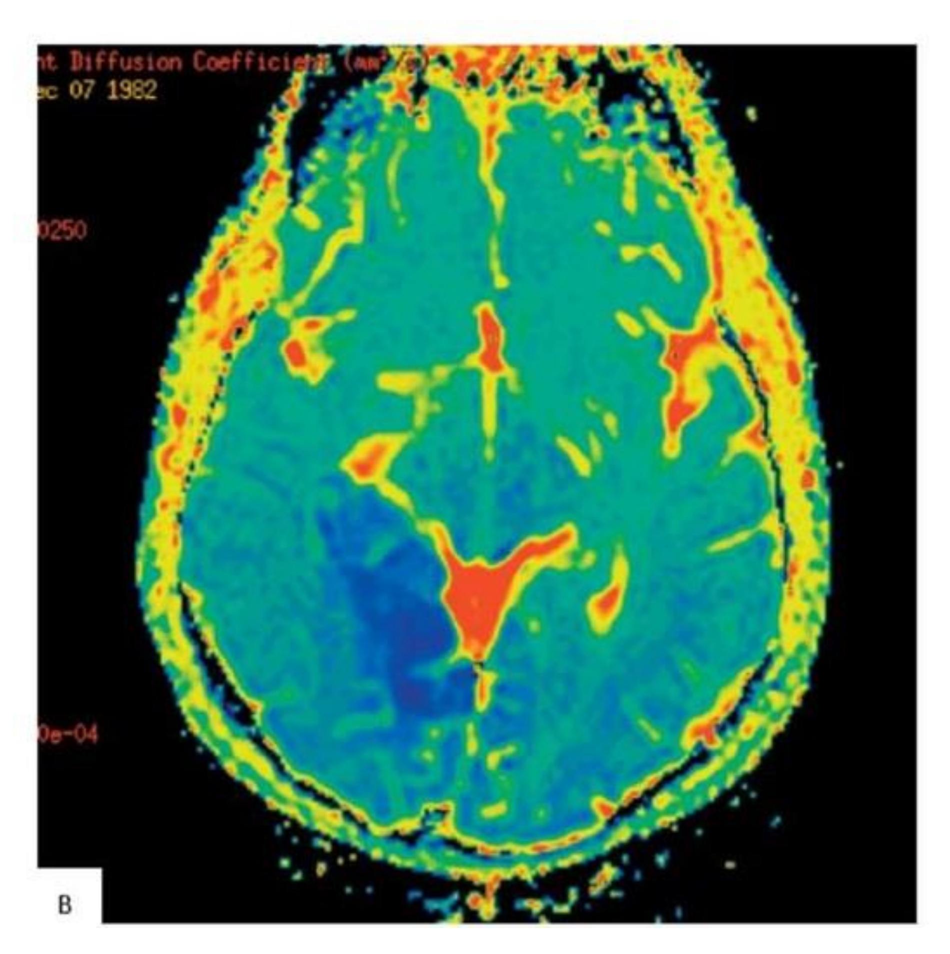


Рис. 2.12. *Окончание.* Острейшая фаза (5 ч) мозгового инсульта в вертебробазилярной системе. На диффузионной цветовой карте по измеряемому коэффициенту диффузии - обратная картина (в)

Источник KingMed

Рис. 2.13. Фокусное диффузно-взвешенное изобретение. Менингиома грудного отдела позвоночника. На сагиттальной магнитно-резонансной томографии грудного отдела позвоночника в режиме Т2 (а) выявляется экстрамедуллярно-интрадураль-ная опухоль, расположенная на уровне позвонка Th^ и имеющая изоинтенсивный по отношению к спинному мозгу магнитно-резонансный сигнал в этом режиме. На диффузионно-взвешенном магнитно-резонансном изображении (б) опухоль демонстрирует повышенные по отношению к мозгу характеристики магнитно-резонансного сигнала, при этом показатели измеряемого коэффициента диффузии (в) близки к мозговой ткани

Источник KingMed

а

б

в

Рис. 2.14. Магнитно-резонансная трактография головного мозга (а, б) в норме и при внутримозговой опухоли (в). При росте опухоли в проекции височной доли мозга при магнитно-резонансной трактографии определяется медиальная дислокация прилежащего кортикоспинального тракта (в)

Источник KingMed

Рис. 2.16. Диффузная глиома лобной и теменной долей головного мозга, характеризующаяся слабовыраженным контрастным усилением при компьютерной (а) и магнитно-резонансной томографии

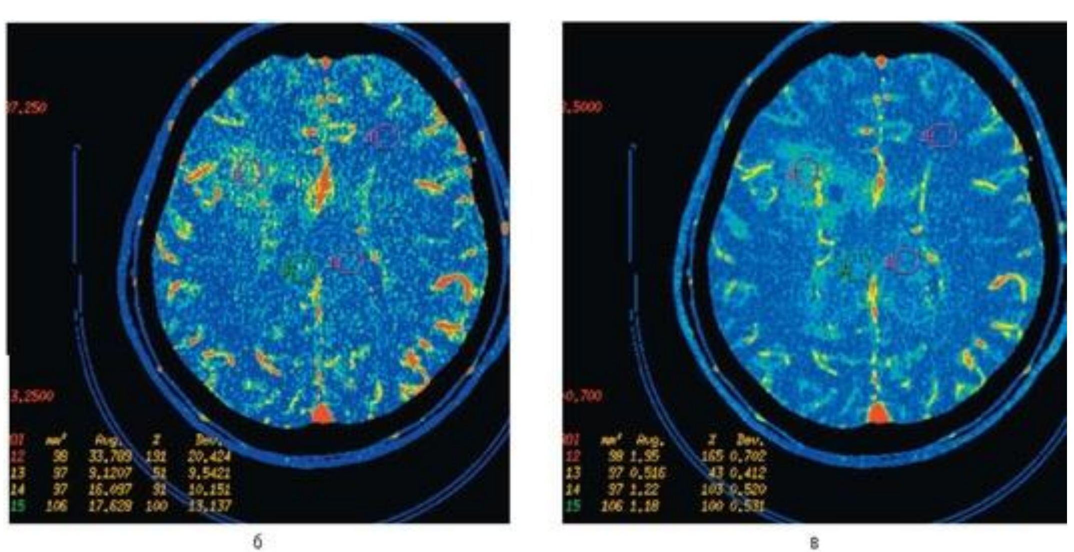


Рис. 2.16. *Окончание.* При КТ-перфузии обнаруживаются множественные очаги повышения объема кровотока (б) и скорости кровотока (CBF - в). Мишенью для биопсии служит участок опухоли с максимальными значениями, расположенный в правой лобной области (на рисунках обозначен цифрой 12)

а б в

Рис. 2.17. КТ-перфузия при гемангиобластоме задней черепной ямки. На аксиальной компьютерной томографии после стандартного контрастирования (а) в левой половине задней черепной ямки определяется небольших размеров новообразование с выраженным контрастным усилением. КТ-перфузия при построении карт по CBV (б) и проницаемости (в) демонстрирует высокие абсолютные значения указанных показателей, что типично для этого вида опухолей центральной нервной системы

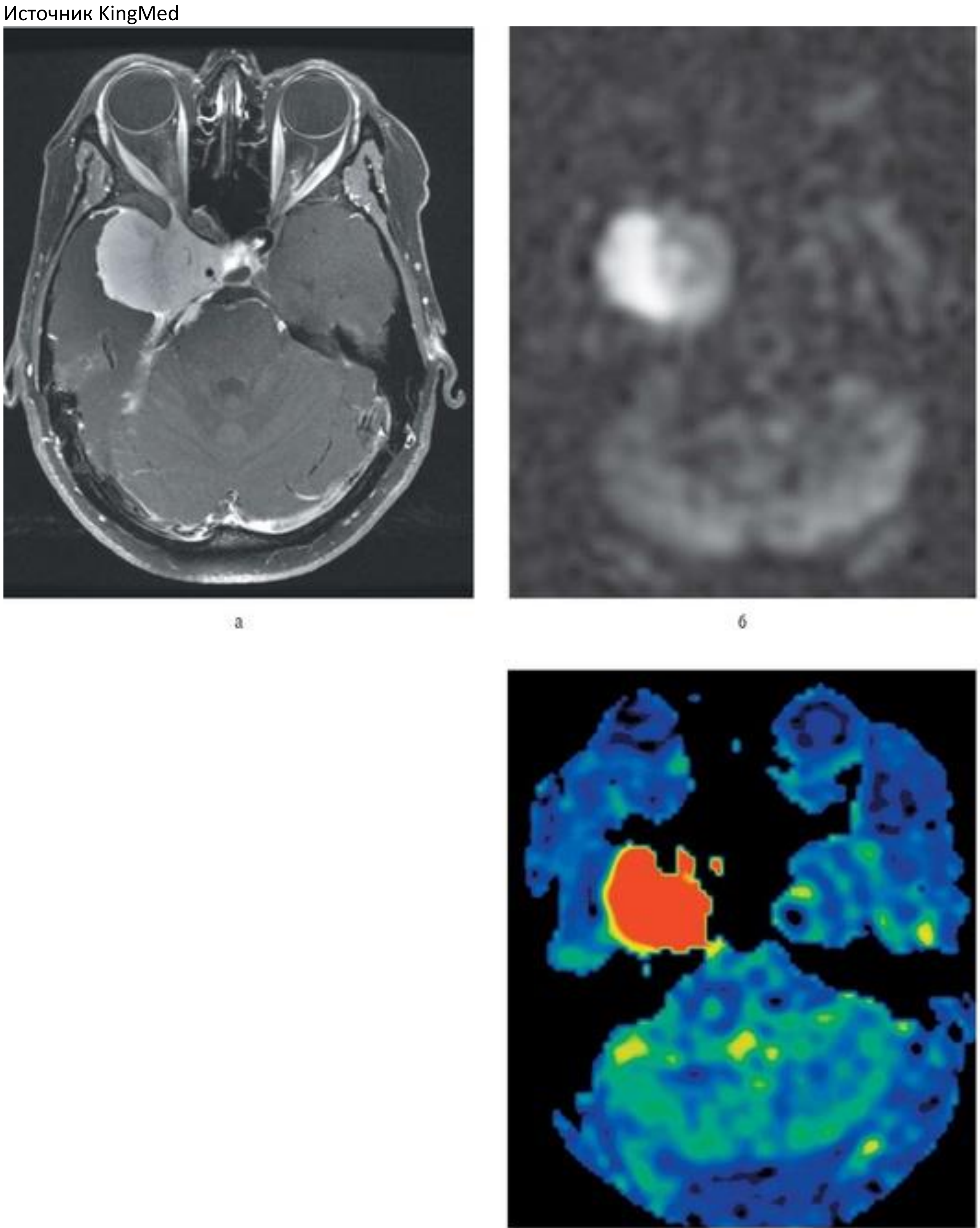


Рис. 2.18. Бесконтрастная (ASL) магнитно-резонансная перфузия на основе мечения артериальных спинов. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением (а) на фоне подавления магнитно-резонансного сигнала от жира демонстрирует больших размеров менингиому крыльев основной кости справа. При перфузии на первичных (б) и цветовых (в) картах опухоль имеет высокие показатели скорости опухолевого кровотока по отношению к мозговому веществу

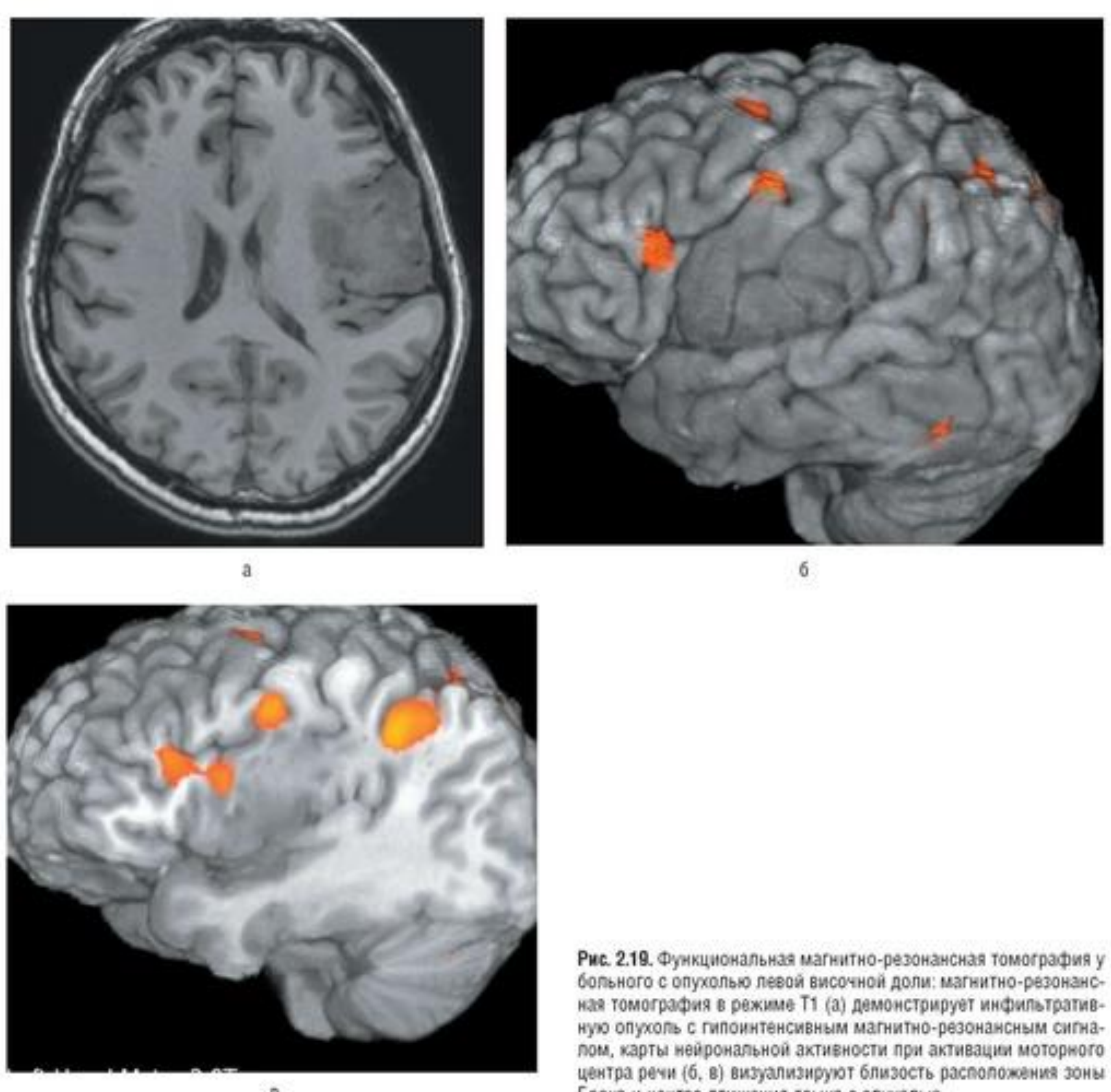
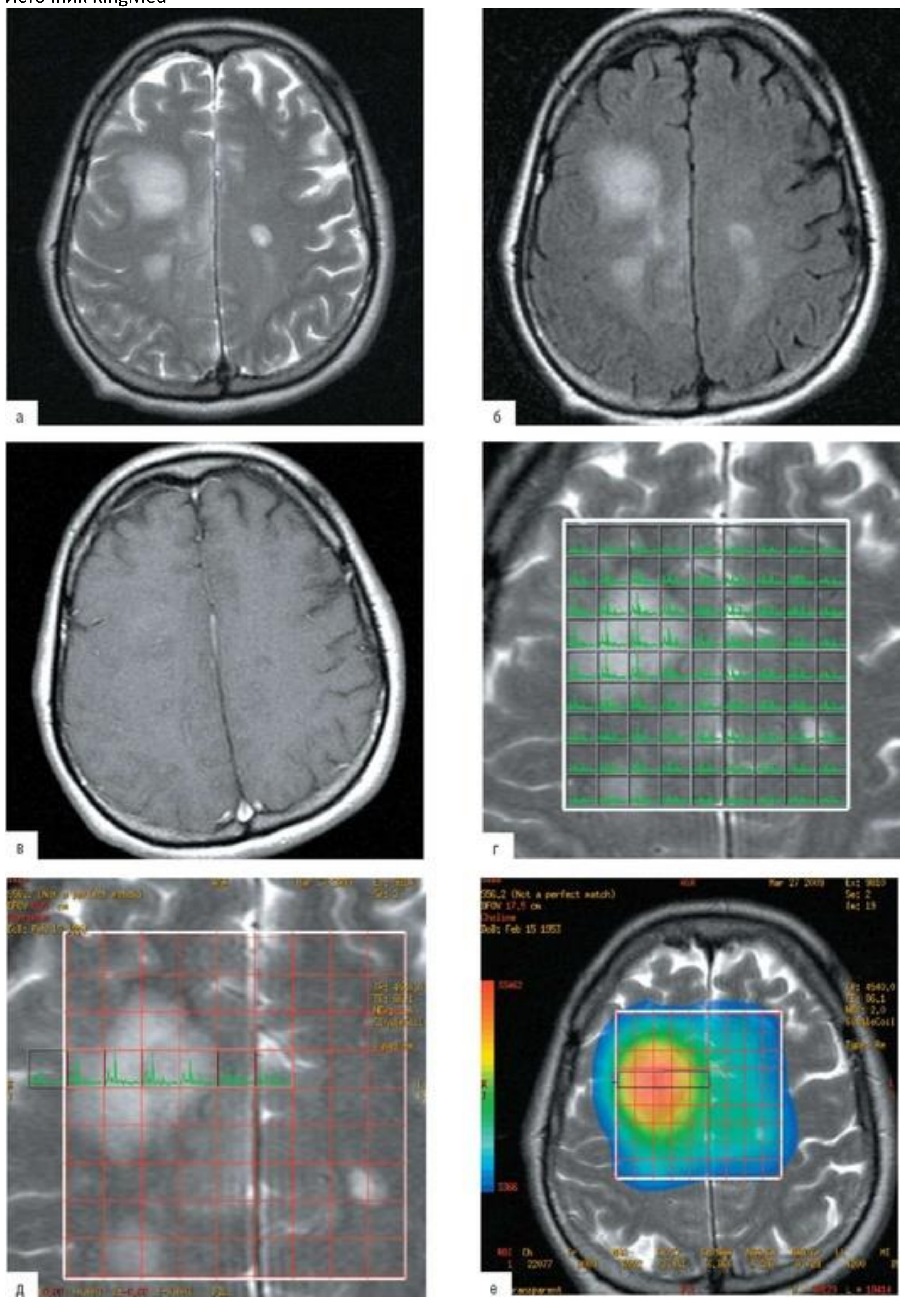


Рис. 2.19. Функциональная магнитно-резонансная томография у больного с опухолью левой височной доли: магнитно-резонансная томография в режиме Т1 (а) демонстрирует инфильтративную опухоль с гипоинтенсивным магнитно-резонансным сигналом, карты нейрональной активности при активации моторного центра речи (б, в) визуализируют близость расположения зоны Брока и центра движения языка с опухолью

Рис. 2.20. Мультивоксельная протонная магнитно-резонансная спектроскопия у больного с мультифокальными глиомами головного мозга. На магнитно-резонансных томограммах, выполненных в режимах Т2 (а), T2-FLAIR (б) и Т1 (в) с контрастным усилением, определяются множественные очаги повышения магнитно-резонансного сигнала (а, б), не демонстрирующие патологического контрастного усиления (в). При магнитно-резонансной спектроскопии (г, д) можно получить спектры как от отдельных участков поражения, так и от окружающего вещества мозга. Зоны с высокими показателями холина соответствуют наиболее злокачественной части новообразования (гистологически — глиобластома); е — цветное изображение, взвешенное по химическому сдвигу (по холину), определяет обширную зону высоких значений холина


а
б
в
г
д
е
556,2 (Not a perfect match)
DFOV 17.5 cm
Choline
DoB: Feb 15 1953
Mar 27 2009

Источник KingMed

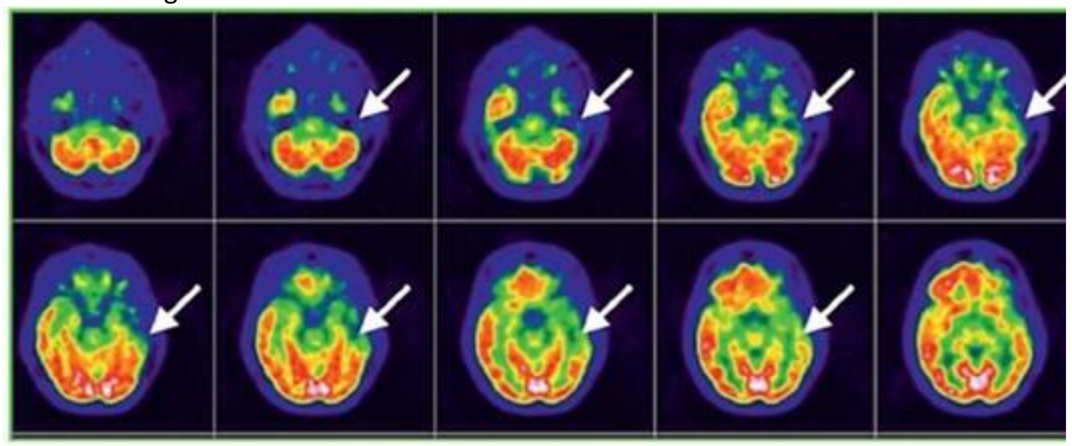


Рис. 2.22. Позитронная эмиссионная томография при эпилепсии. Эпилептогенный очаг в виде гипометаболизма в зоне правой височной области

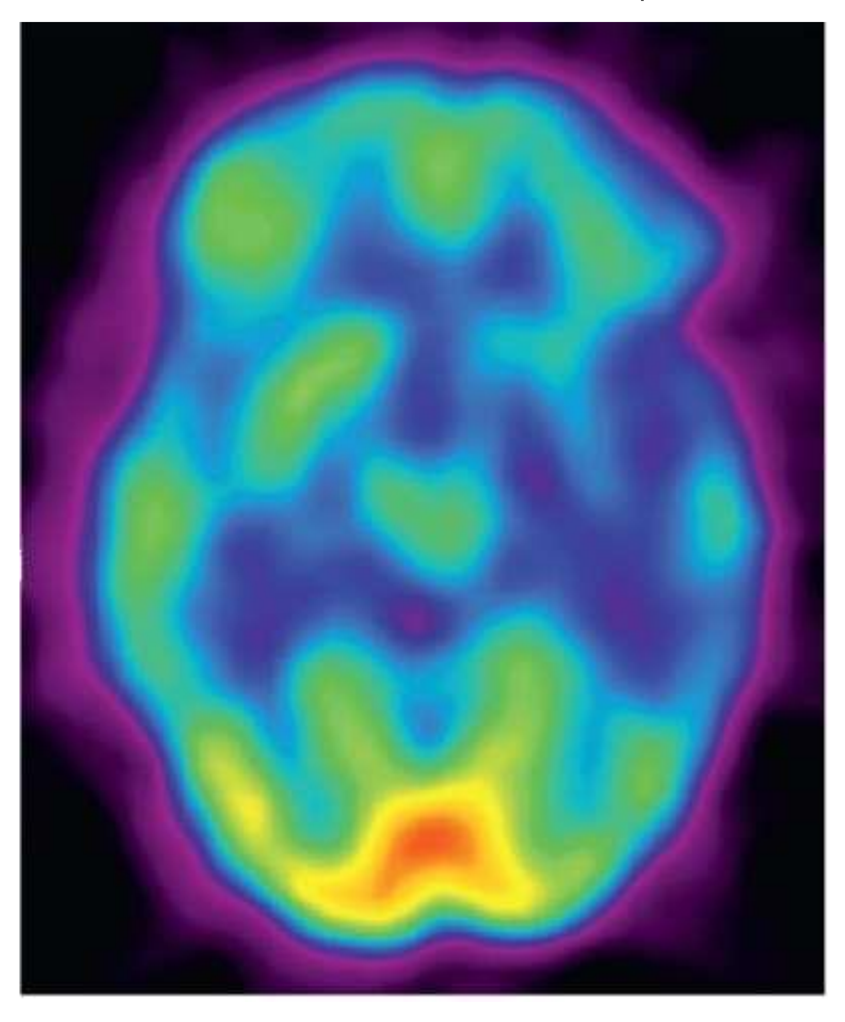


Рис. 2.23. Позитронная эмиссионная томография при болезни Альцгеймера. Билатеральный гипометаболизм в темен-но-височных отделах головного мозга

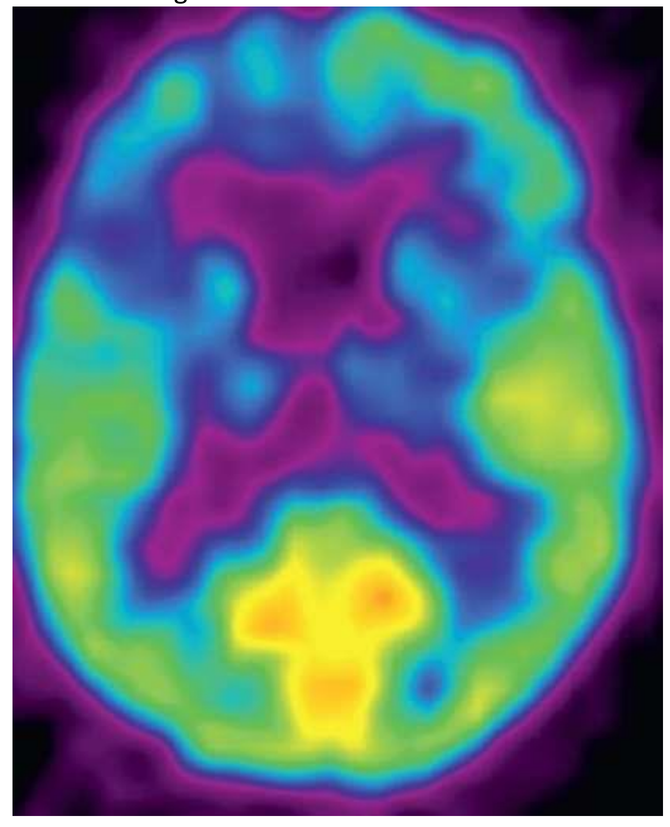


Рис. 2.24. Позитронная эмиссионная томография при деменции лобного типа. Билатеральные зоны гипометаболизма в лобных и височных долях головного мозга

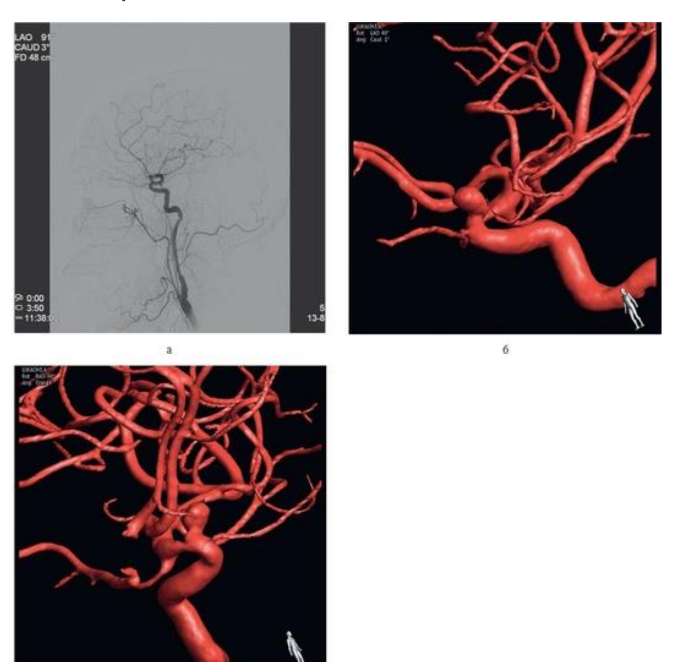


Рис. 2.28. 30-цифровая ангиография сосудов головного мозга: а - 20-субтракционная ангиограмма сонной артерии в боковой проекции. Видна артериальная аневризма супраклиноидного отдела сонной артерии; б, в - изображения получены при ротационной 30-ангиографии и обработаны с помощью программы объемной реконструкции. Можно определить взаимоотношение и форму аневризмы под разными углами просмотра

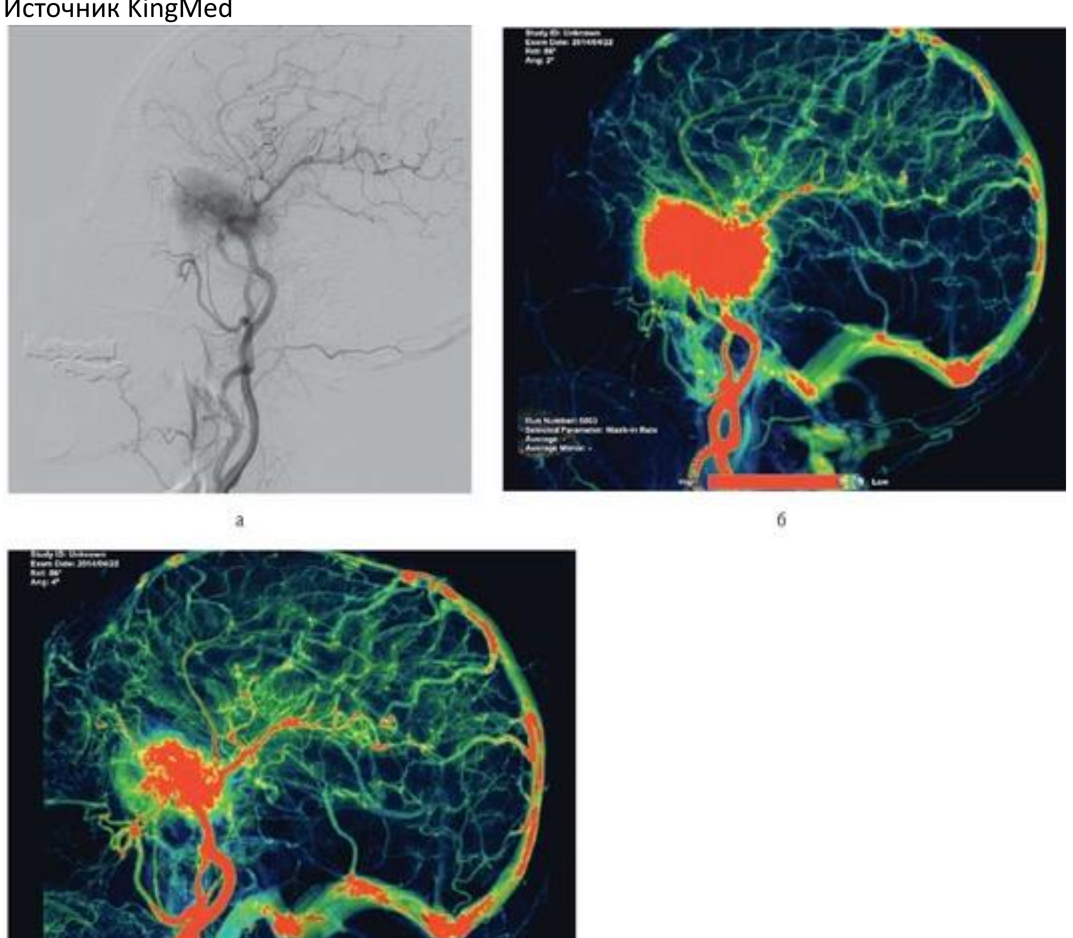


Рис. 2.29. Церебральная ангиография до (а, б) и после (в) эндоваскулярной эмболизации сосудов менингиомы крыла основной кости. Цветовые изображения (карты по времени достижения пика, PTT) отображают изменения перфузии опухоли до (б) и после (в) эмболизации

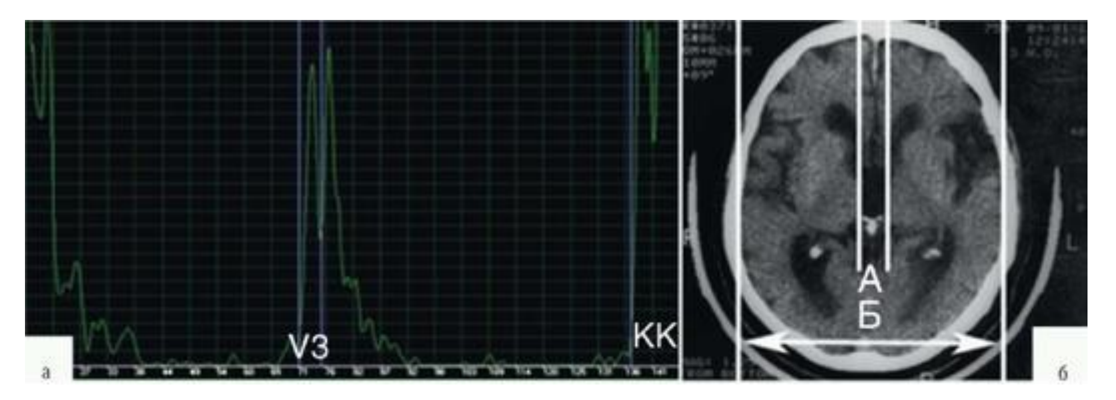


Рис. 2.34. Практическая аналогия ширины III желудочка при эхоэнцефалоскопии (а) и компьютерной томографии (б): V3 - ширина III желудочка по данным ЭхоЭГ; КК - конечный комплекс на ЭхоЭГ; А - ширина III желудочка; Б - расстояние между внутренними пластинками костей черепа. ВКИЗж=(А/Б)х100%

Рис. 2.35. Режим эхопульсографии. Нормальная пульсация М-эхо (17%, синхронная с пульсом)

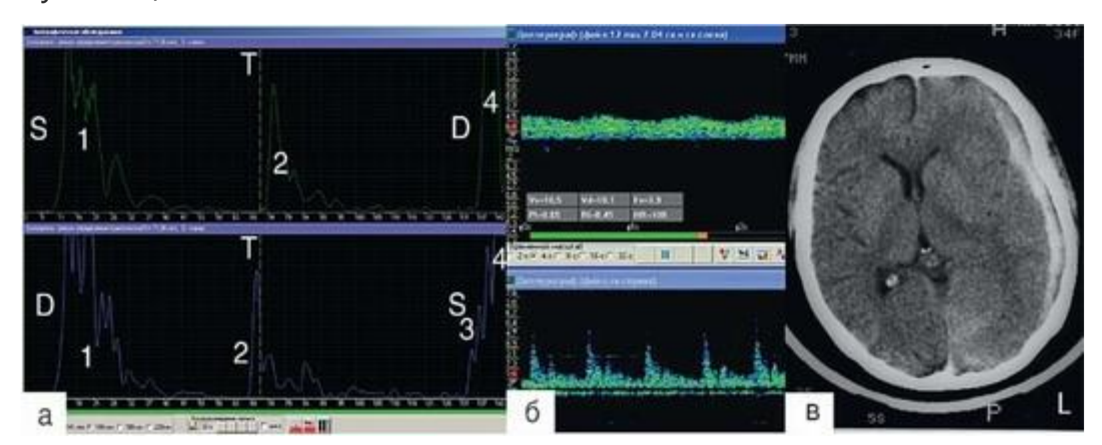
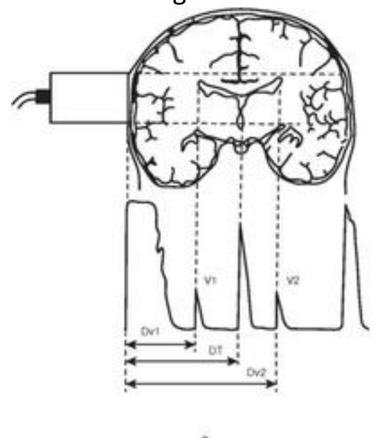
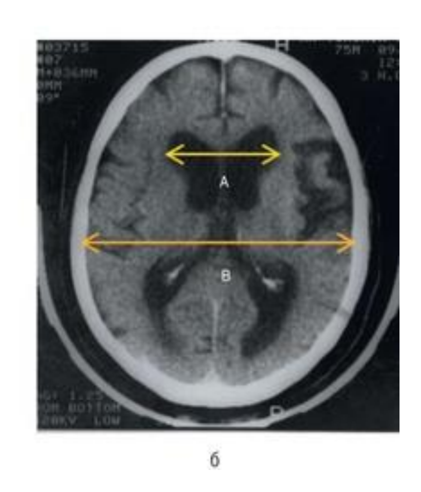


Рис. 2.37. Результаты ультразвукового исследования (а, б) и компьютерной томографии (в) у пациента с травматической субдураль-ной гематомой теменно-височной области: а - эхоэнцефалограмма: D - правое полушарие, S - левое полушарие, 1 - начальный комплекс, 2 - М-эхо, 3 - сигнал от оболочечной гематомы, 4 - конечный комплекс; б - ультразвуковая периорбитальная доппле-рограмма: верхняя спектрограмма - четкий ретроградный поток по левой глазничной вене, нижняя спектрограмма - артериальный поток по правой глазничной артерии; в - субдуральная гематома в левой теменно-височной области на компьютерной томографии



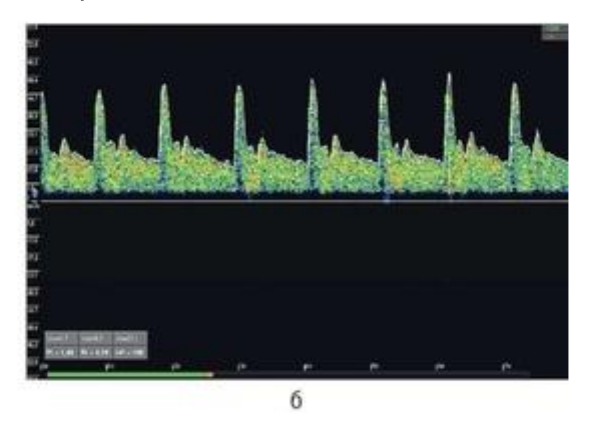
а



б

Рис. 2.38. Практическая аналогия вычисления среднеселлярного индекса на эхоэнцефалоскопии (а) и вентрикулокраниального индекса 1 на компьютерной томографии (б): V1, V2 - сигналы латеральных стенок ближнего и дальнего боковых желудочков; DT - трансмиссионный полудиаметр головы; Dv1, Dv2 - расстояние до латеральных стенок соответствующих желудочков (см. формулу среднеселлярного индекса в тексте); ВКИ1=А/В, где А - расстояние между самыми латеральными участками передних рогов боковых желудочков, В - максимальное расстояние между внутренними пластинами костей черепа

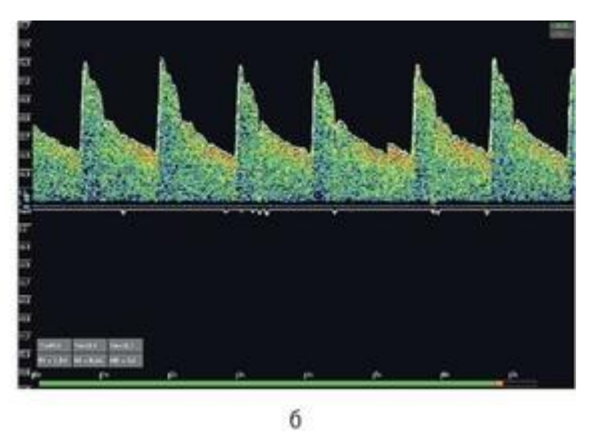
а



б

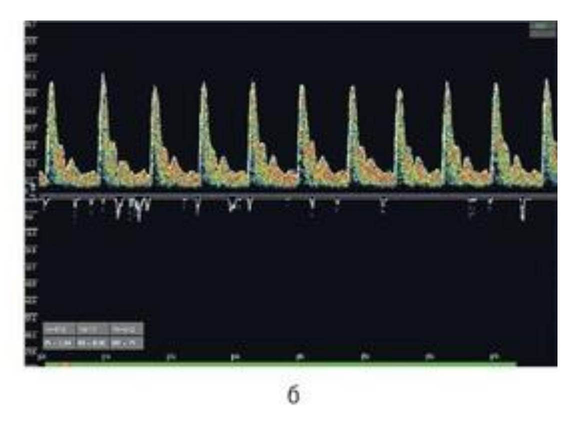
Рис. 2.39. Датчик в проекции локации общей сонной артерии (а). Спектр потока по неизмененной общей сонной артерии (б)

а



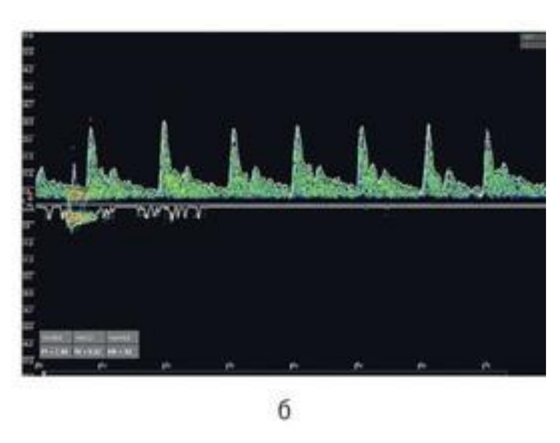
б

Рис. 2.40. Датчик в проекции локации внутренней сонной артерии (а). Спектр потока по неизмененной внутренней сонной артерии (б)



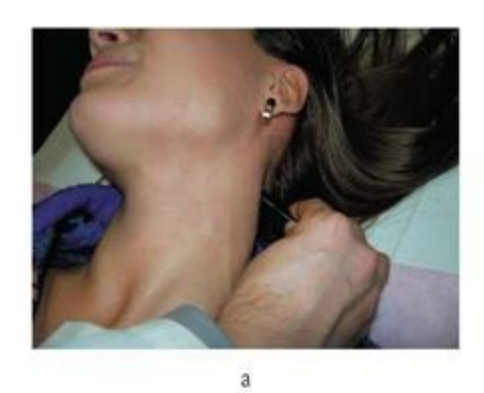
а б

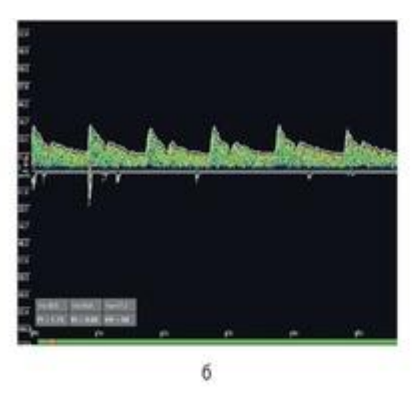
Рис. 2.41. Датчик в проекции локации наружной сонной артерии (а). Спектр потока по неизмененной наружной сонной артерии (б)



а б

Рис. 2.42. Датчик в проекции локации глазничной артерии (а). Спектр потока по неизмененной глазничной артерии (б)





а б

Рис. 2.43. Датчик в проекции локации позвоночной артерии (а). Спектр потока по неизмененной позвоночной артерии (б)

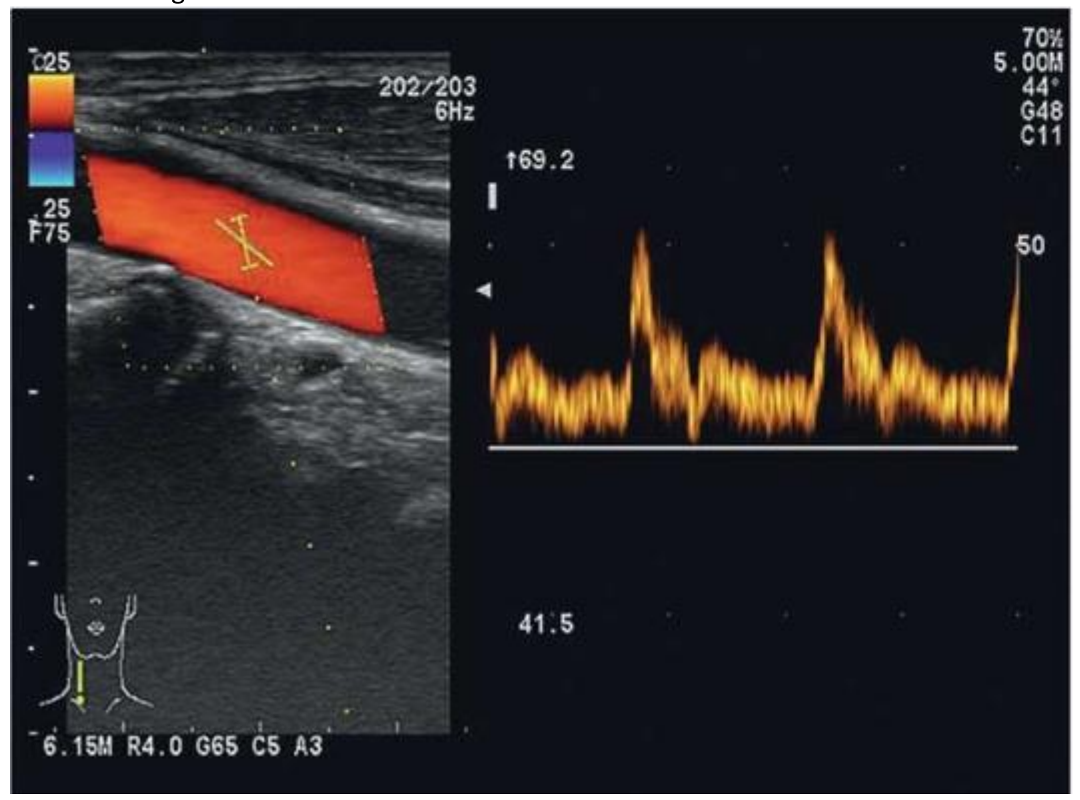


Рис. 2.45. Эхограмма общей сонной артерии с использованием допплеровских режимов - цветовое допплеровское картирование на плоскости просвета артерии и спектрограммы потока

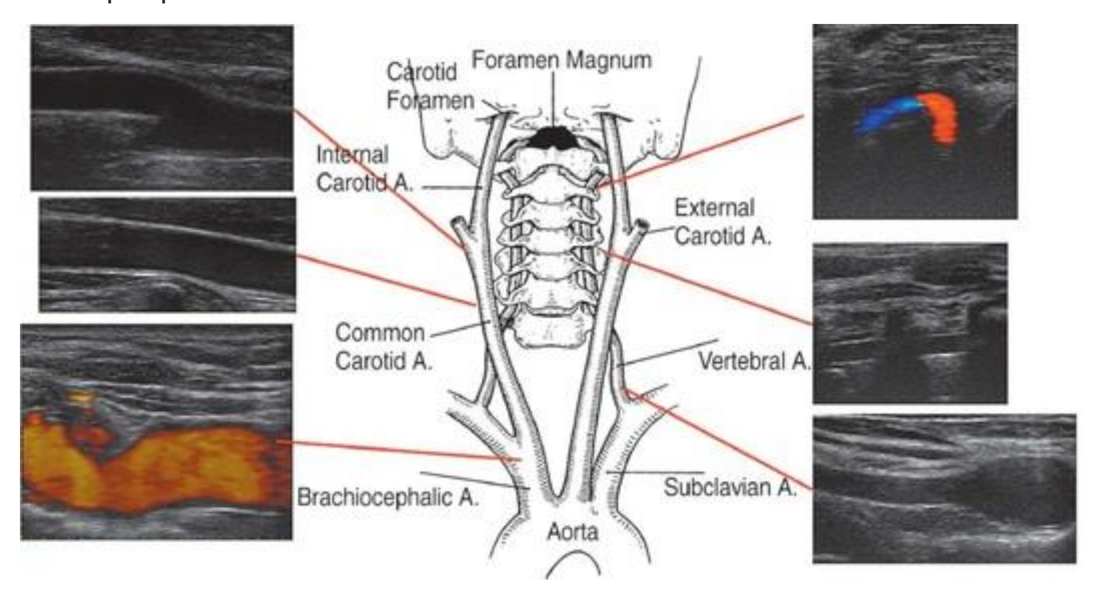


Рис. 2.46. Эхограммы доступных для визуализации отделов магистральных артерий головы

Рис. 2.47. Оценка комплекса интима-медиа в общей сонной артерии. Величина комплекса интима-медиа 0,72 мм

Рис. 2.48. Структурные изменения сосудистой стенки. Утолщение комплекса интима-медиа более 0,9 мм (1)

Рис. 2.49. Пристеночные атеросклеротические бляшки в бифуркации общей сонной артерии толщиной до 1,57 мм (1)

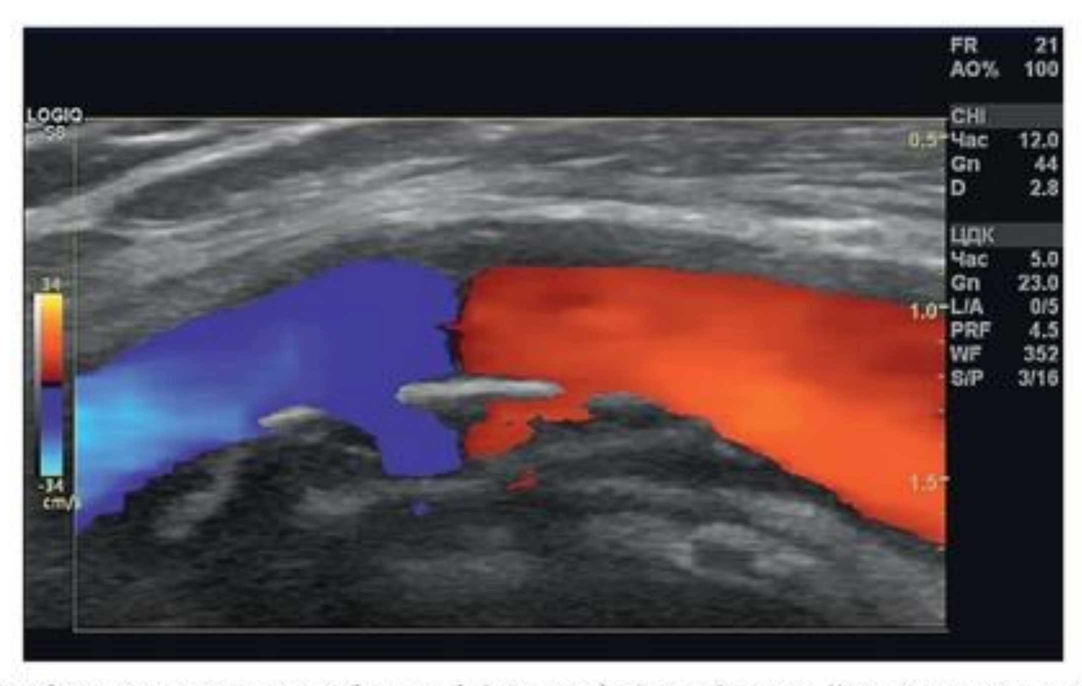


Рис. 2.50. Нестабильная атеросклеротическая бляшка в бифуркации общей сонной артерии. Целостность покрышки нарушена, в цветовом допплеровском картировании прокрашивание в самой бляшке

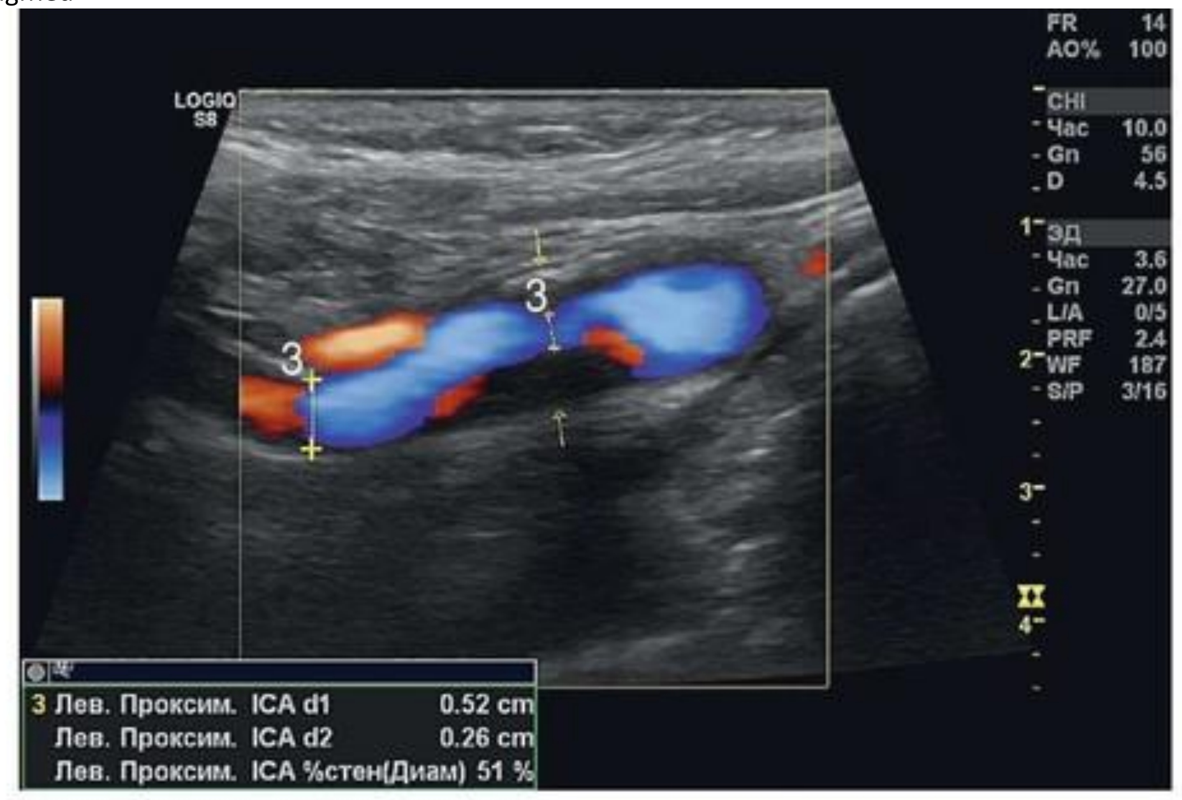


Рис. 2.52. Умеренный стеноз внутренней сонной артерии (3)

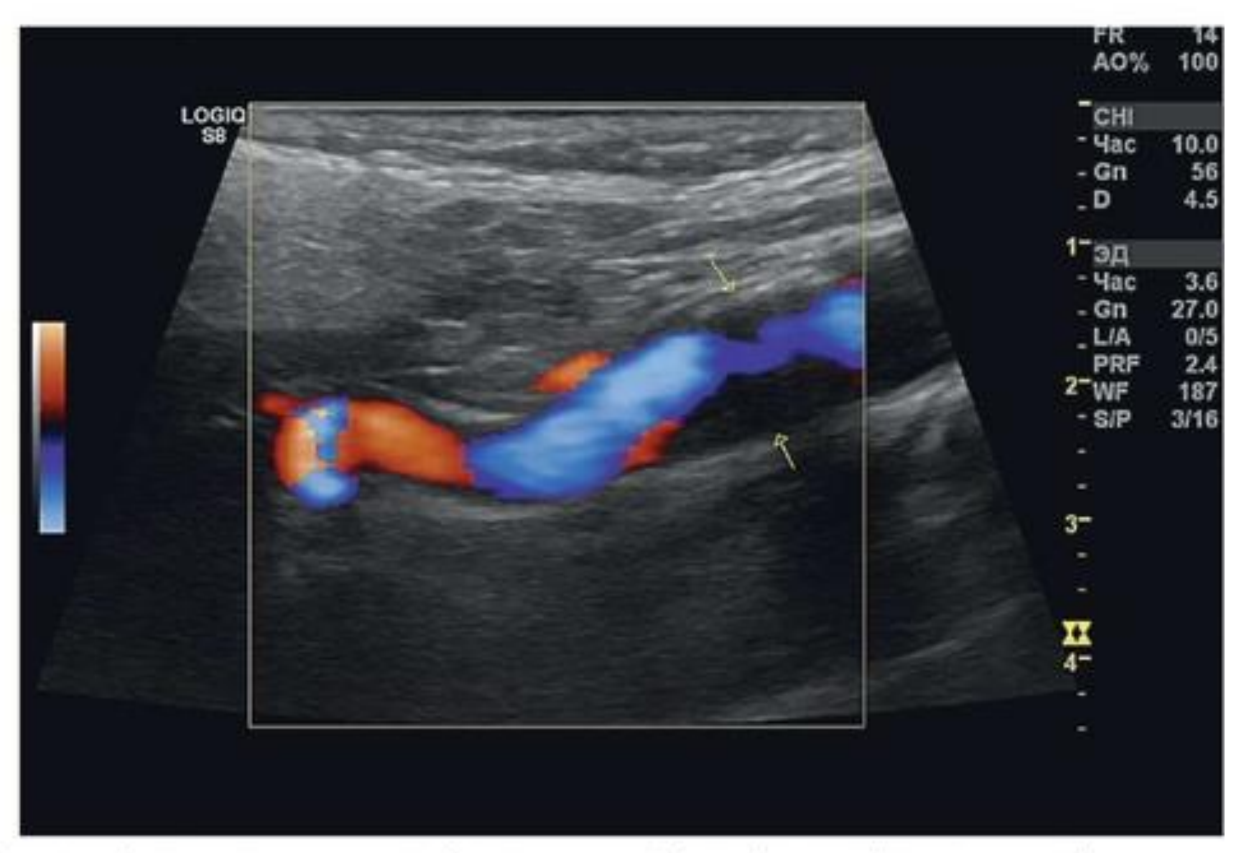


Рис. 2.53. Выраженный гемодинамически значимый стеноз внутренней сонной артерии (указан стрелками)

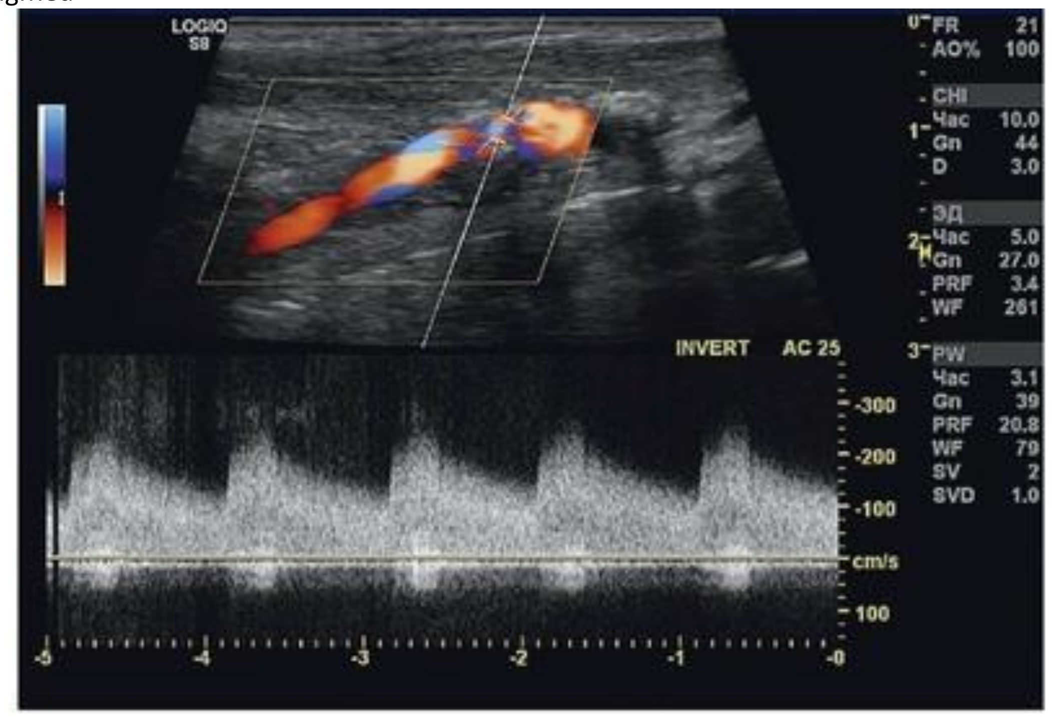


Рис. 2.54. Ускорение линейной скорости кровотока во внутренней сонной артерии до 300 см/с при гемодинамически значимом стенозе

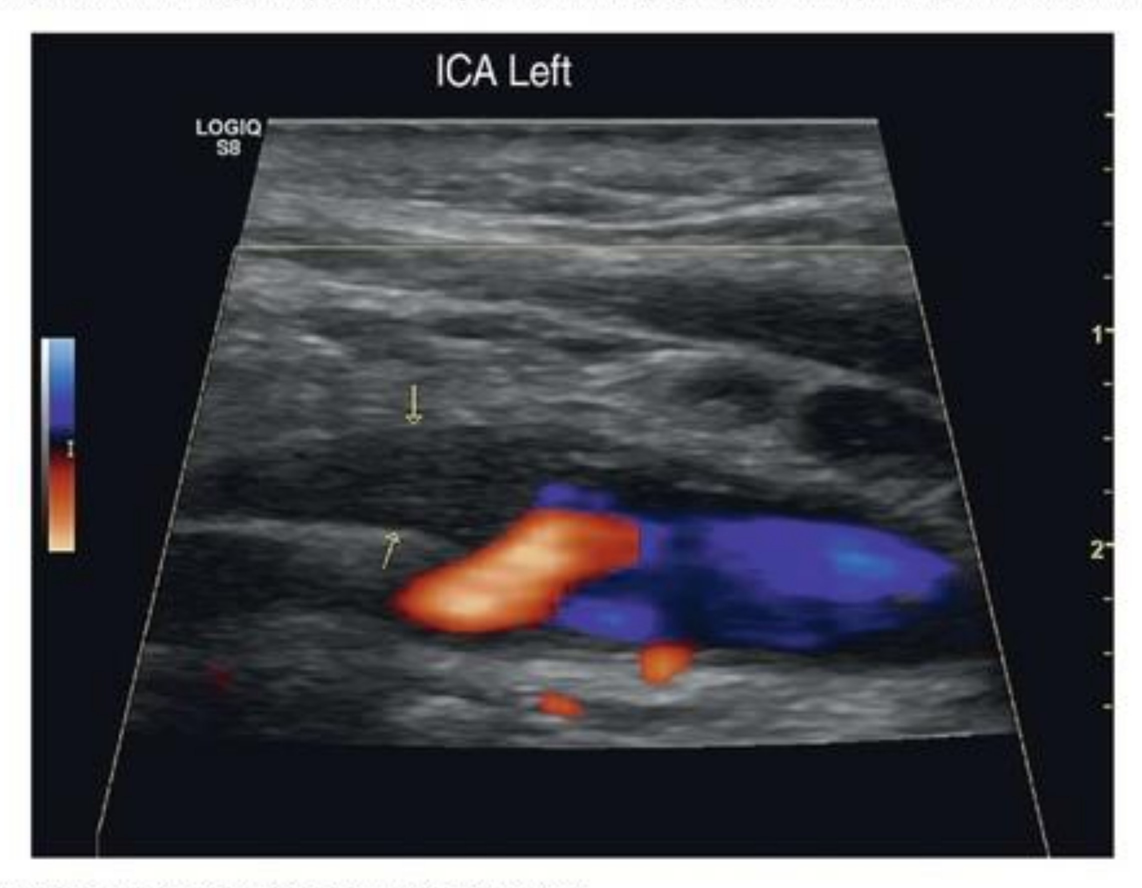
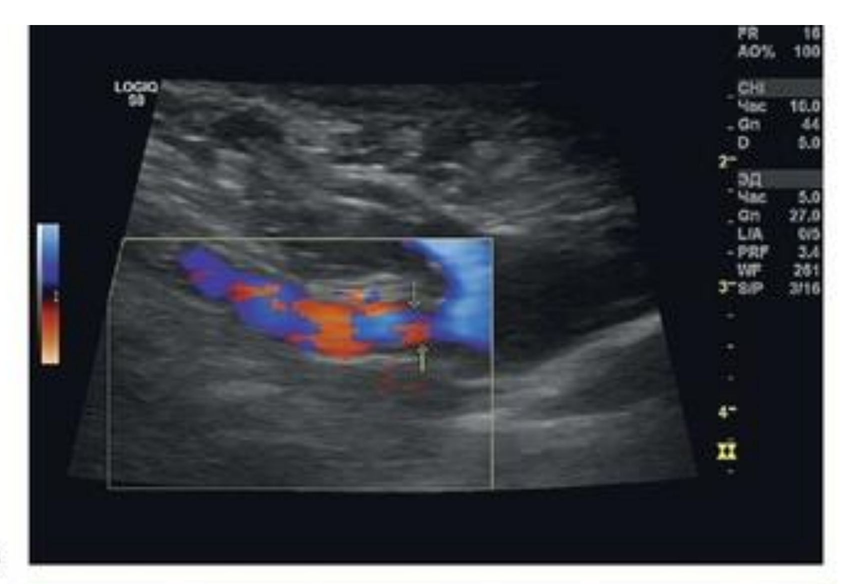
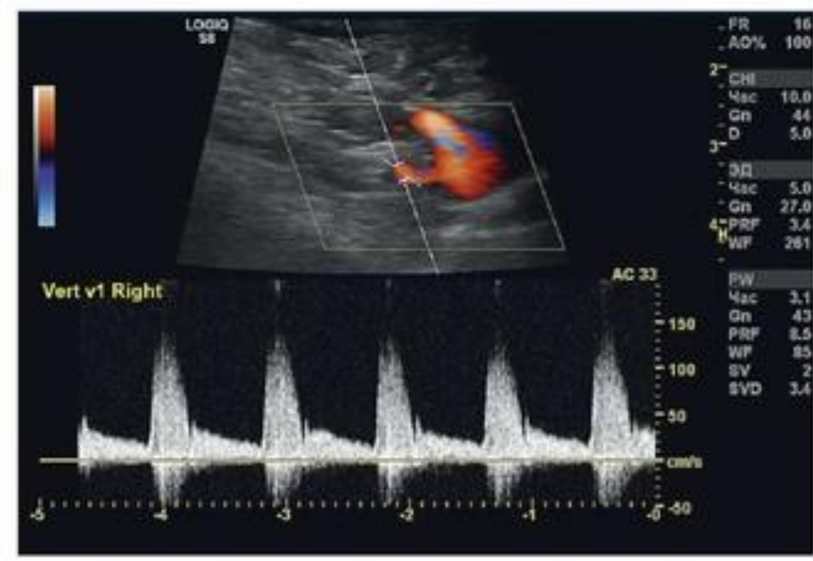


Рис. 2.55. Окклюзия внутренней сонной артерии (указан стрелками)



а



б

Рис. 2.56. Гемодинамически значимый стеноз в истоке позвоночной артерии (а), ускорение кровотока в позвоночной артерии до 150 см/с (б)

а

Рис. 2.57. Гемодинамически значимый стеноз подключичной артерии с ускорением линейной скорости кровотока до 500 см/с (а), полный синдром подключично-позвоночного обкрадывания с ретроградным кровотоком по позвоночной артерии (б)

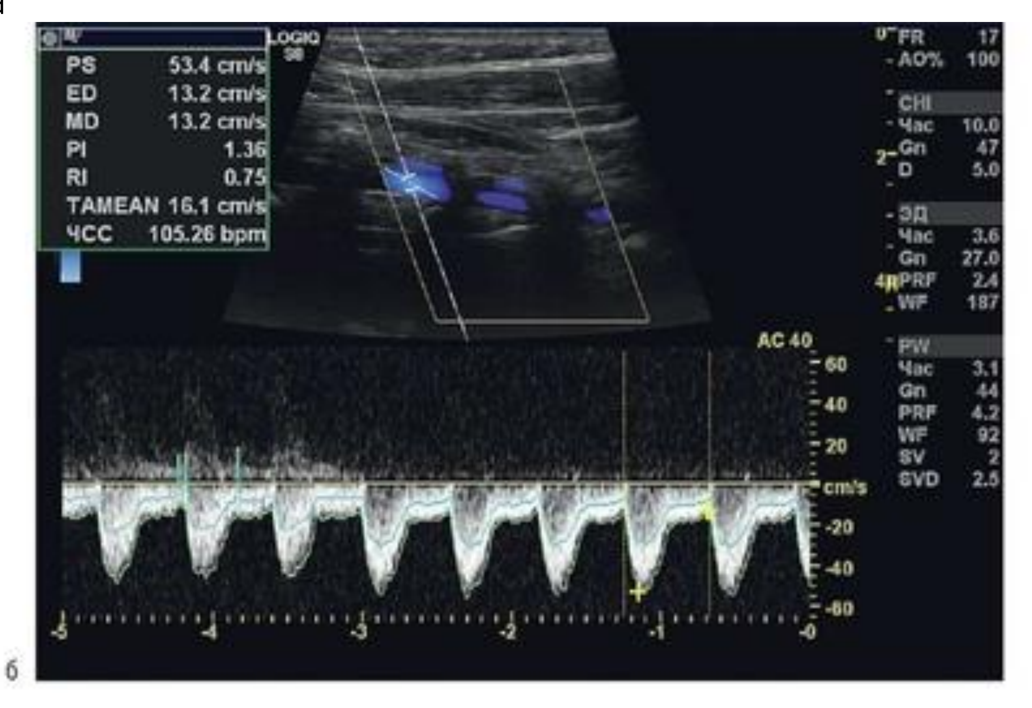


Рис. 2.57. *Окончание*

Рис. 2.58. S-образная извитость внутренней сонной артерии

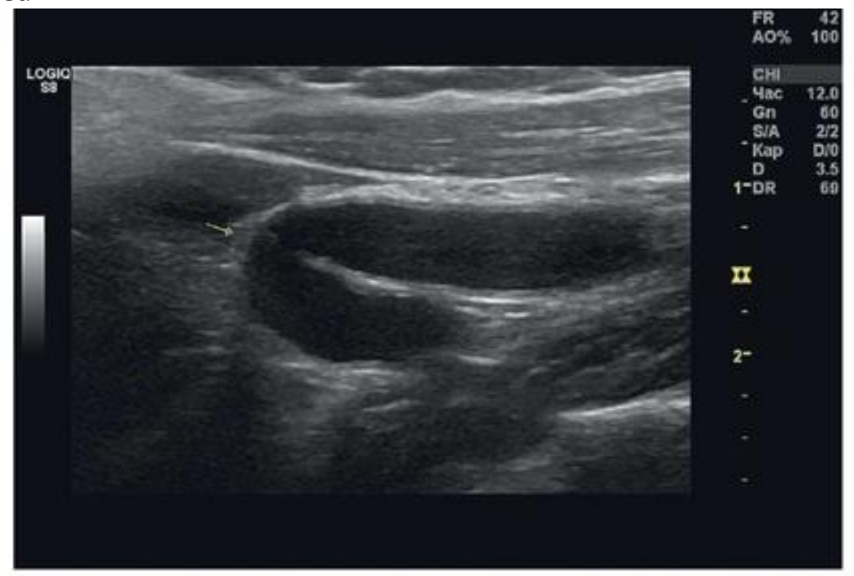


Рис. 2.59. Перегиб внутренней сонной артерии с формированием септального стеноза

Рис. 2.60. Диссекция позвоночной артерии в V2-сегменте (а) с гемодинамически значимыми нарушениями (б)

Рис. 2.61. Гипоплазия внутренней сонной артерии (а) с изменениями спектрограммы потока (б) (ICA — внутренняя сонная артерия; ECA — наружная сонная артерия)

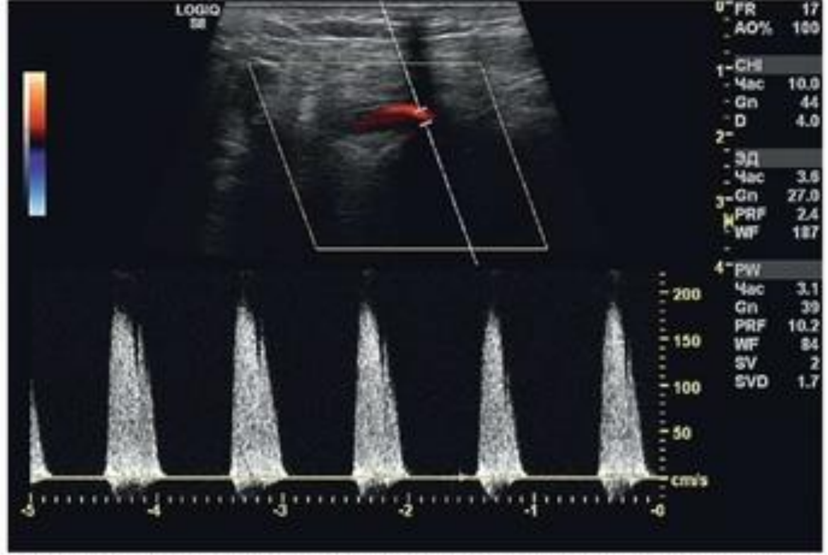


Рис. 2.62. Признаки компрессии позвоночной артерии в V3-сегменте с гемодинамическими нарушениями при повороте головы

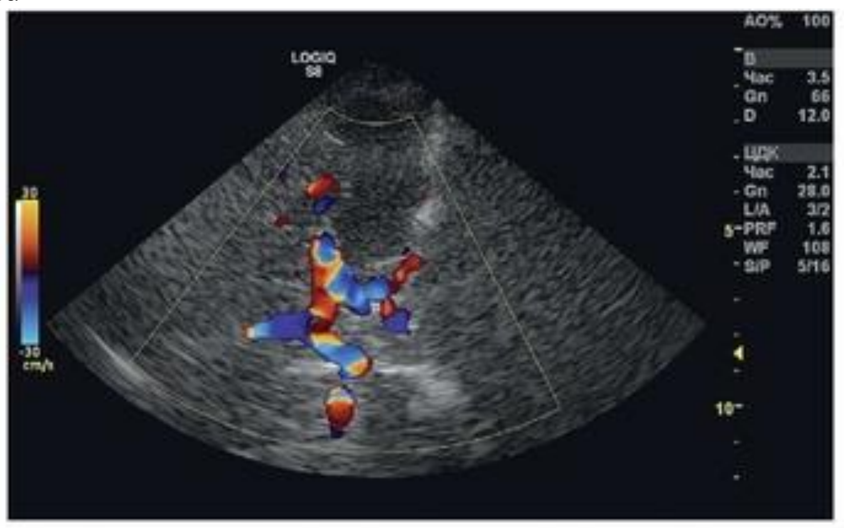


Рис. 2.63. Артерии большого артериального круга мозга при транскраниальном дуплексном сканировании

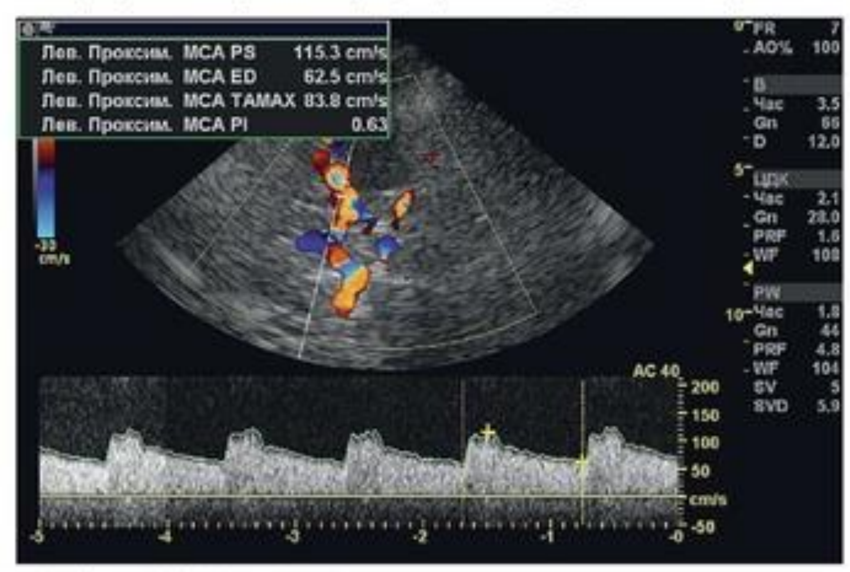


Рис. 2.64. Кровоток по средней мозговой артерии в норме

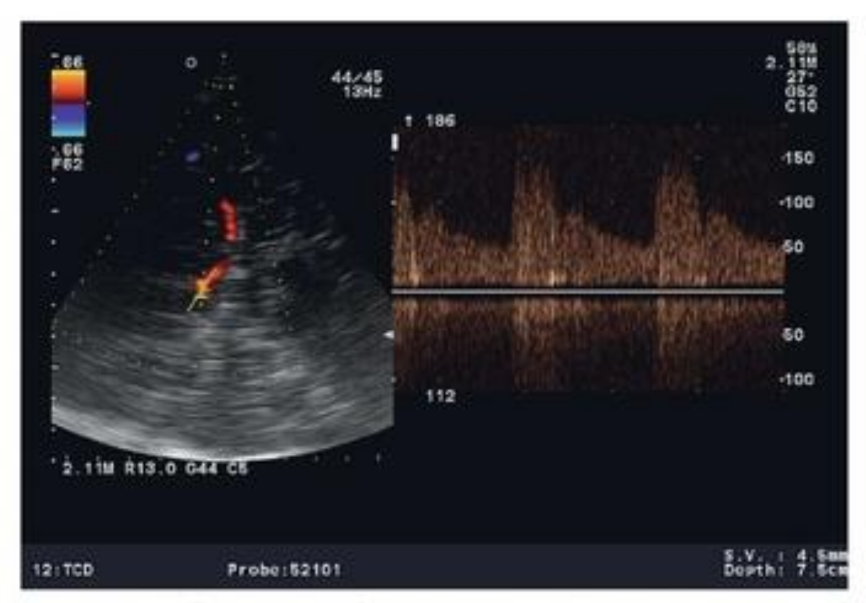


Рис. 2.65. Включение в кровоток передней соединительной артерии с ретроградным кровотоком по передней мозговой артерии при стенозе внутренней сонной артерии

Источник KingMed

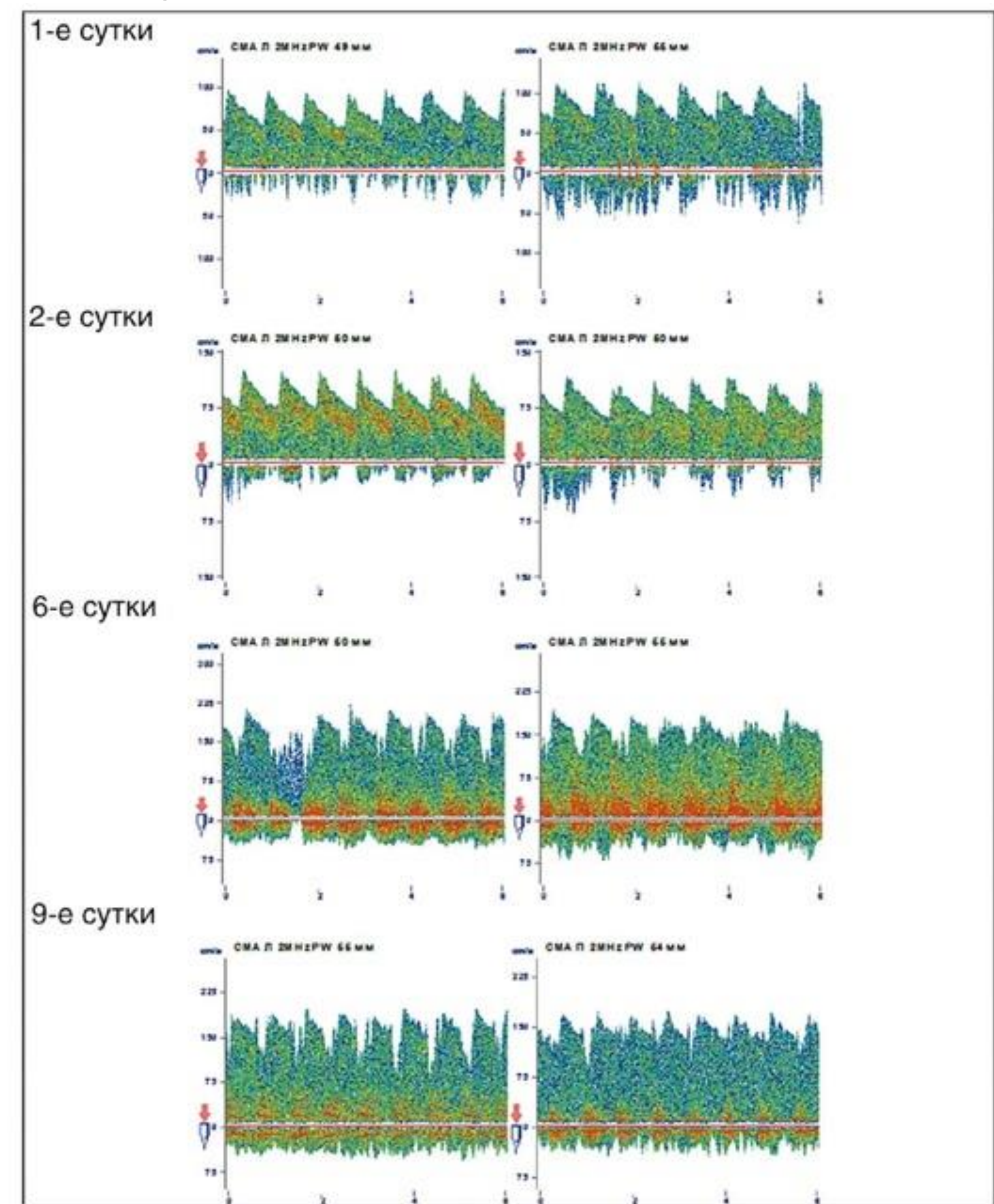


Рис. 2.66. Динамика вазоспазма в средней мозговой артерии после субарахноидального кровоизлияния

Источник KingMed

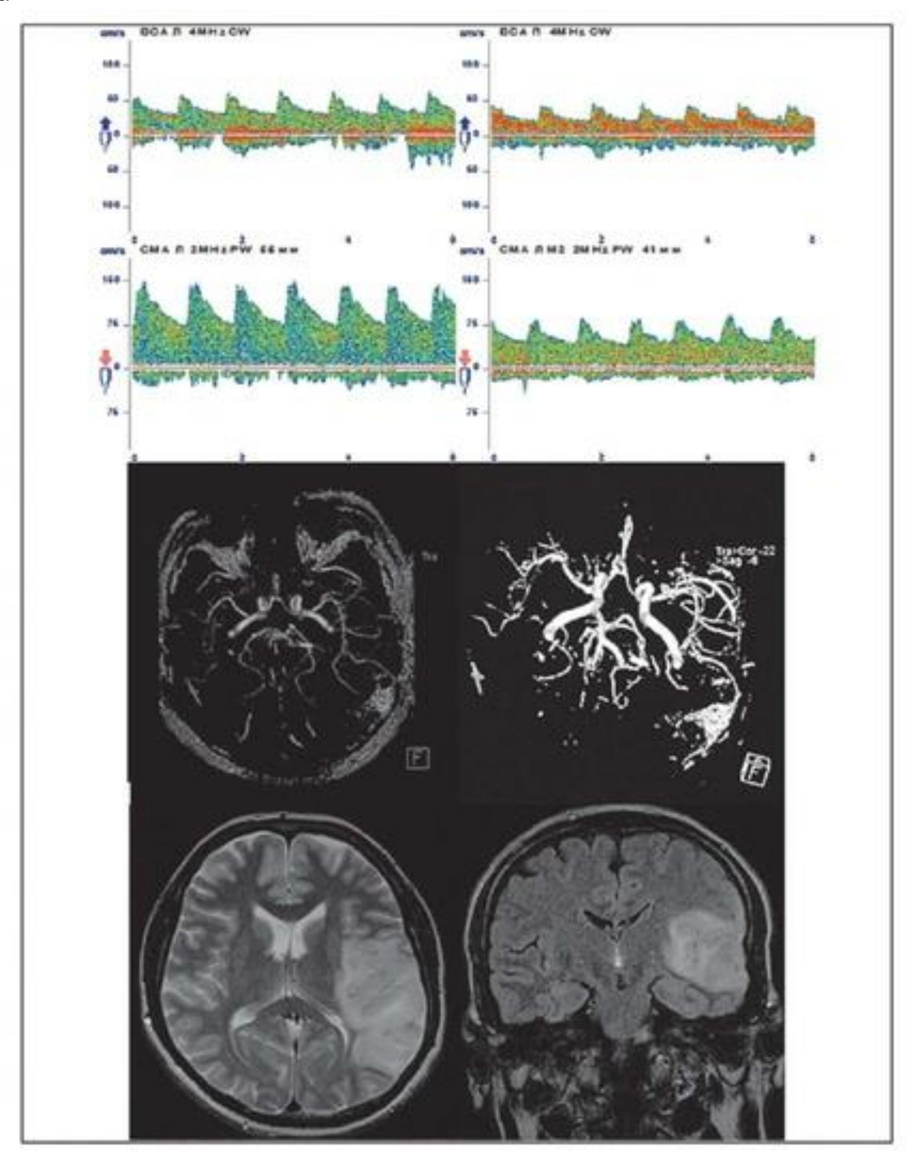


Рис. 2.67. Признаки роскошной перфузии в средней мозговой артерии при артериовенозной мальформации

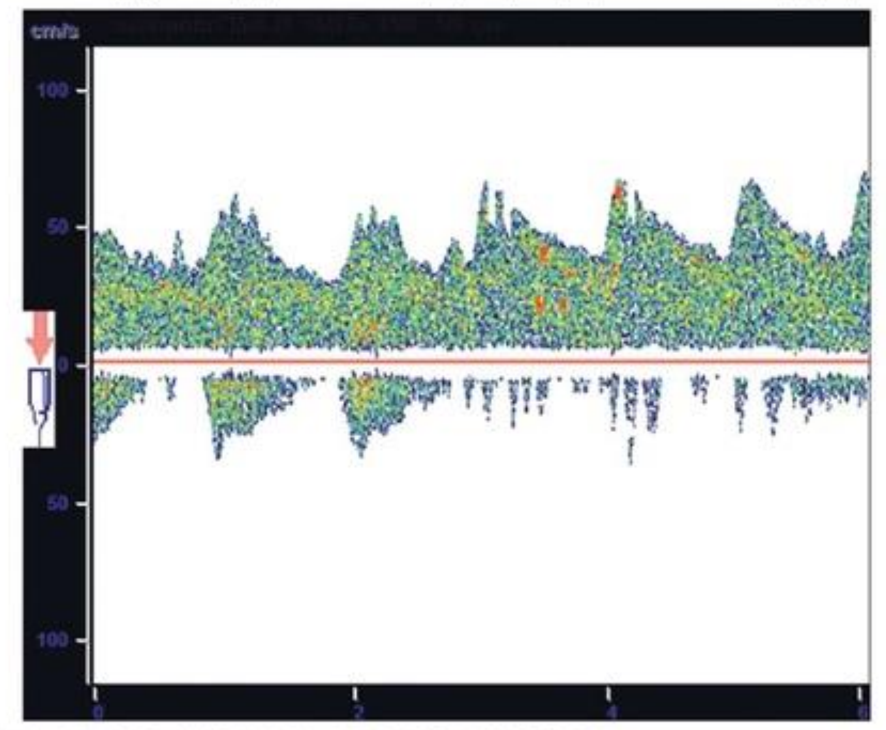


Рис. 2.68. Микроэмболические сигналы в спектрограмме средней мозговой артерии

Рис. 2.69. III желудочек

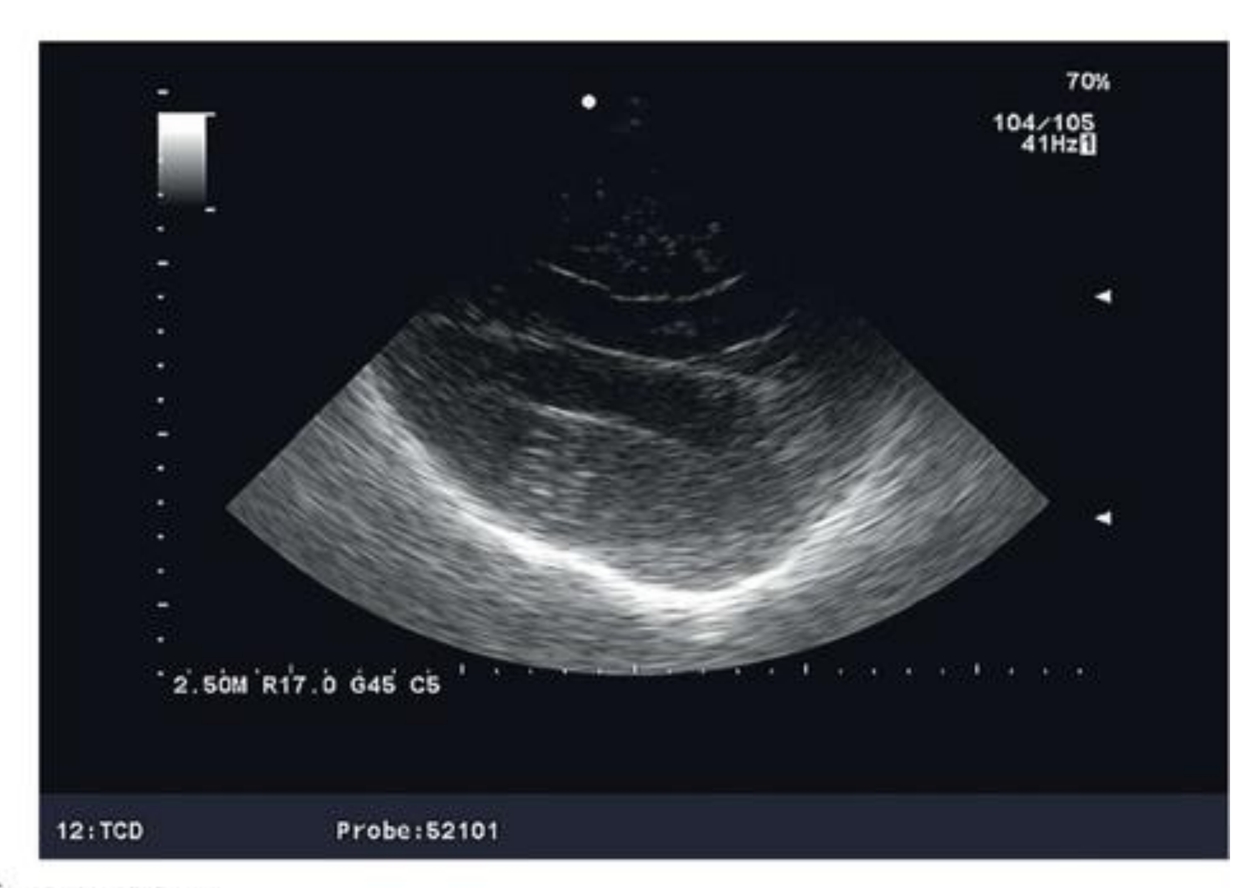


Рис. 2.70. Боковые желудочки

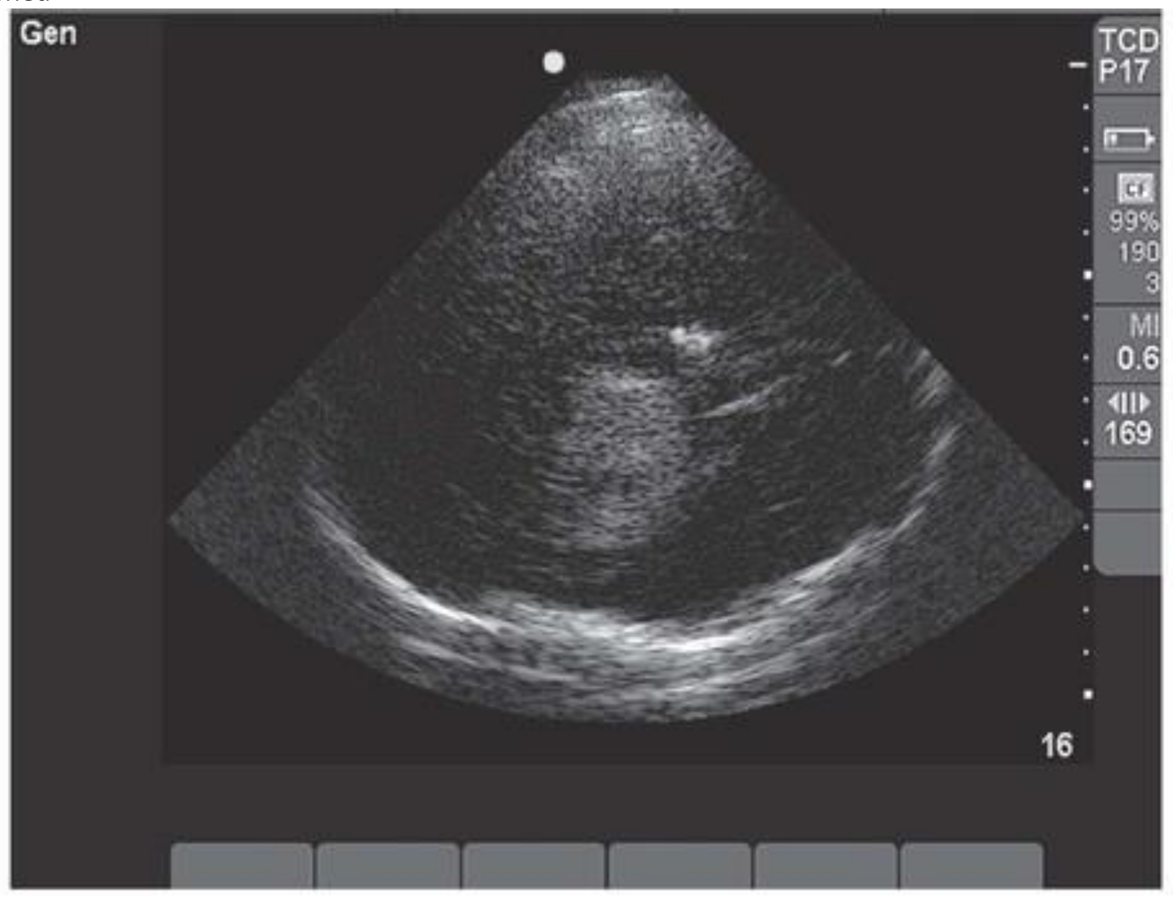


Рис. 2.71. Внутримозговая гематома в дальнем поле сонограммы

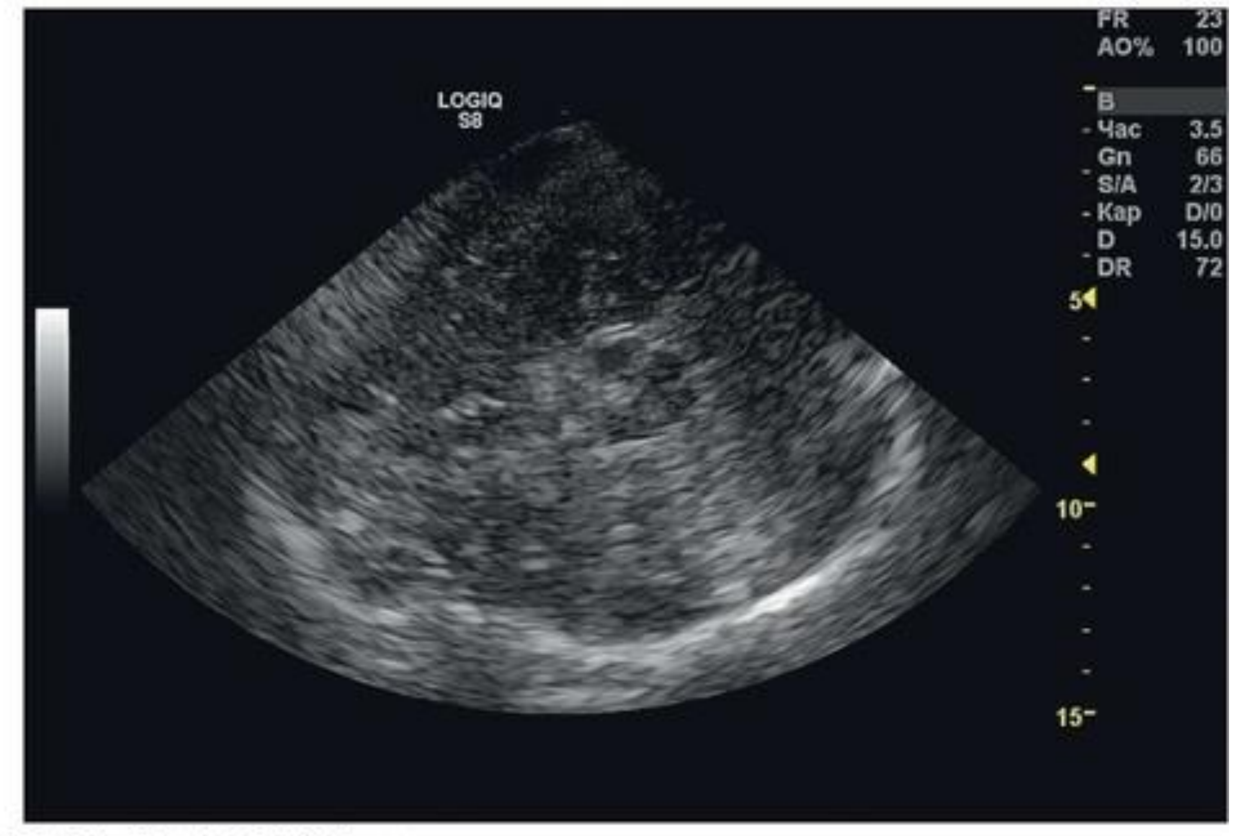


Рис. 2.72. Гиперэхогенность черной субстанции

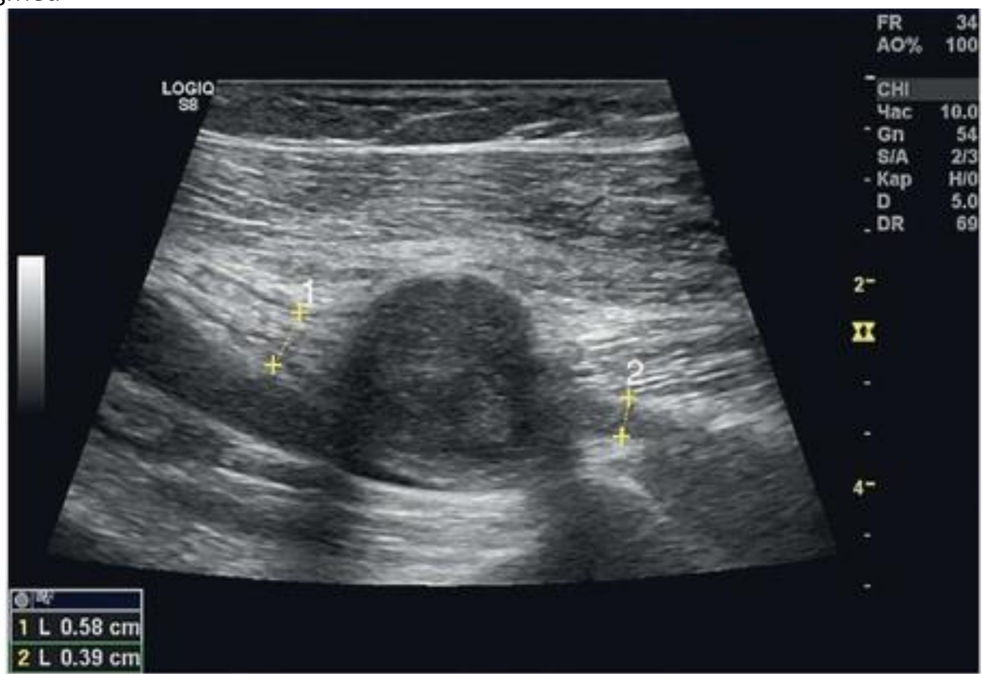


Рис. 2.73. Невринома большеберцового нерва

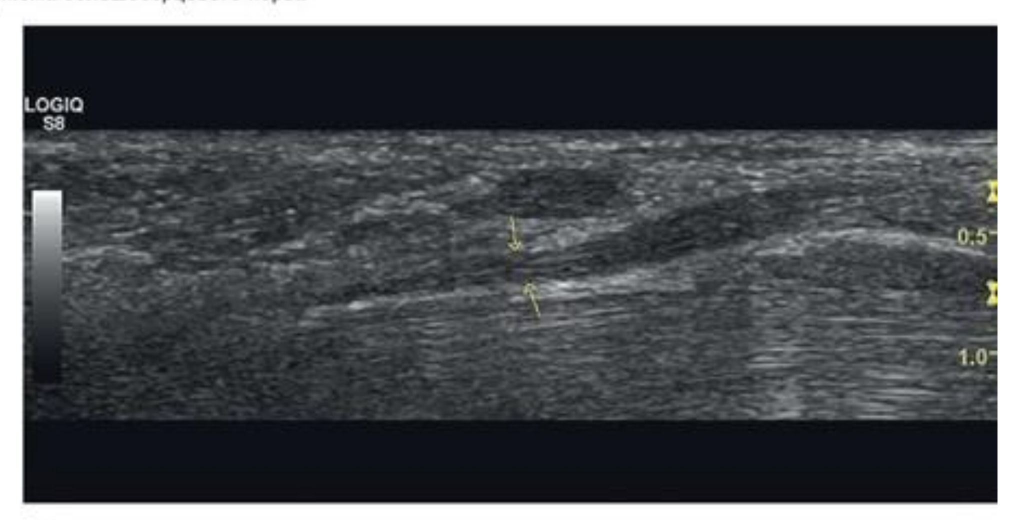


Рис. 2.74. Срединный нерв в карпальном канале

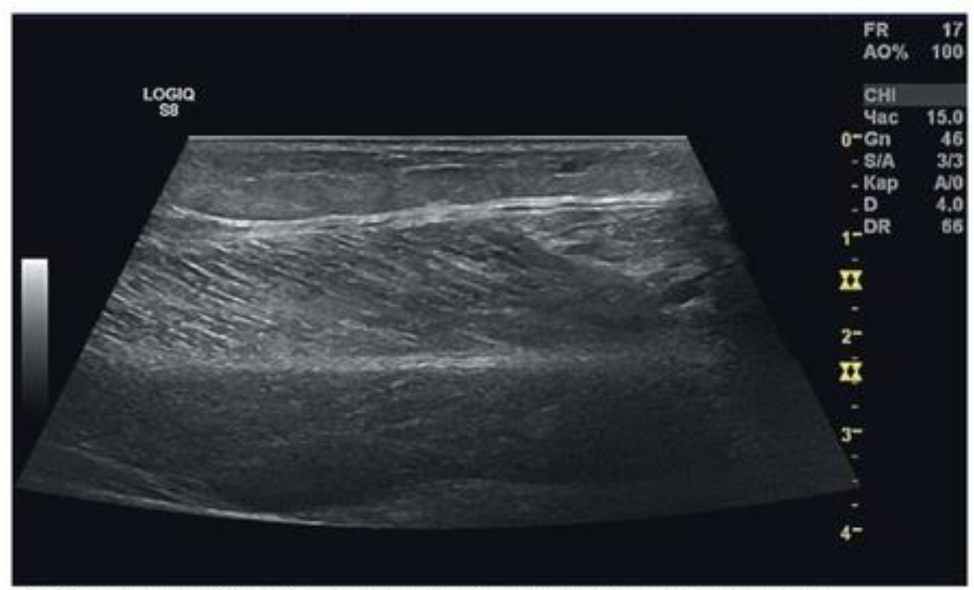
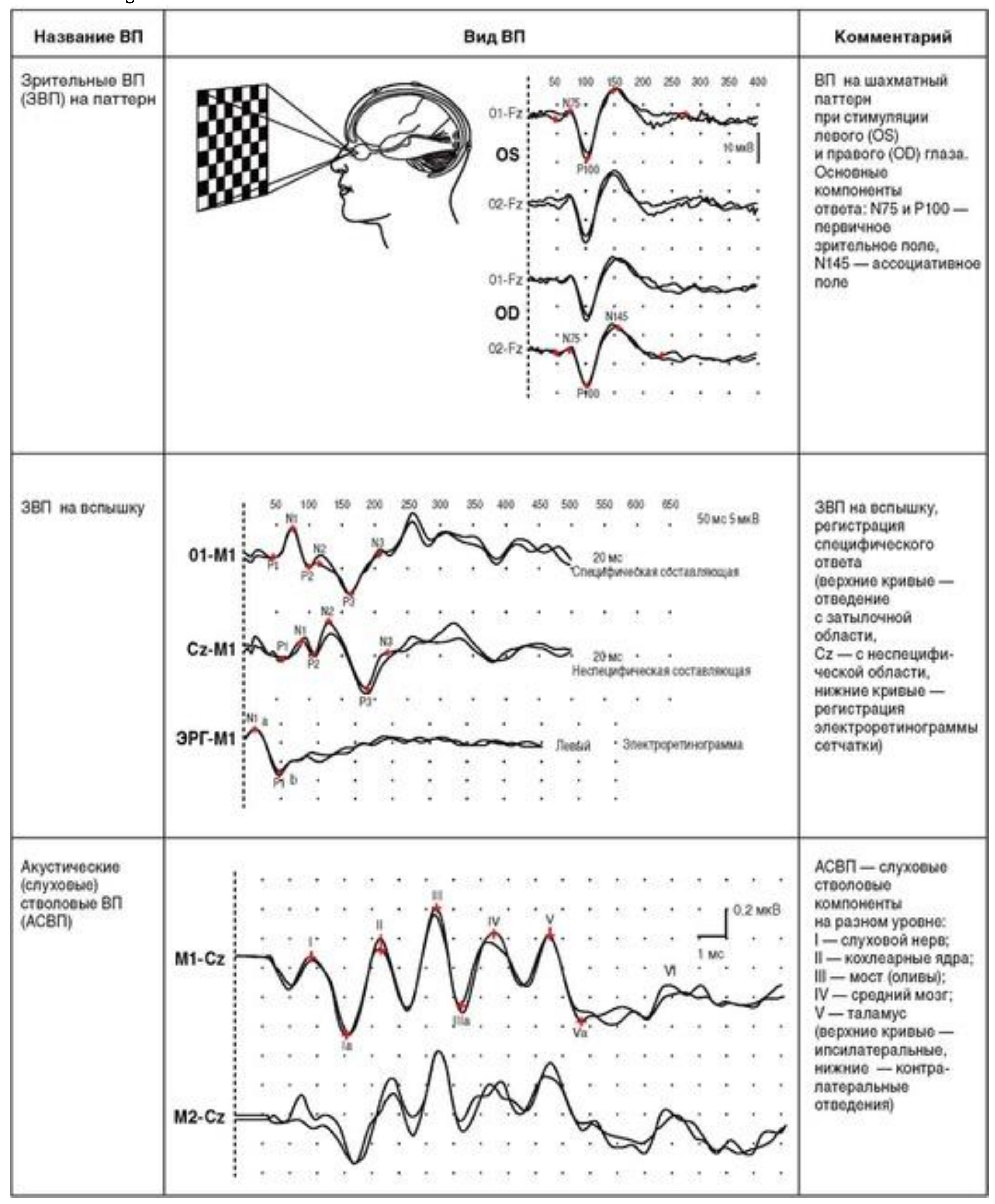


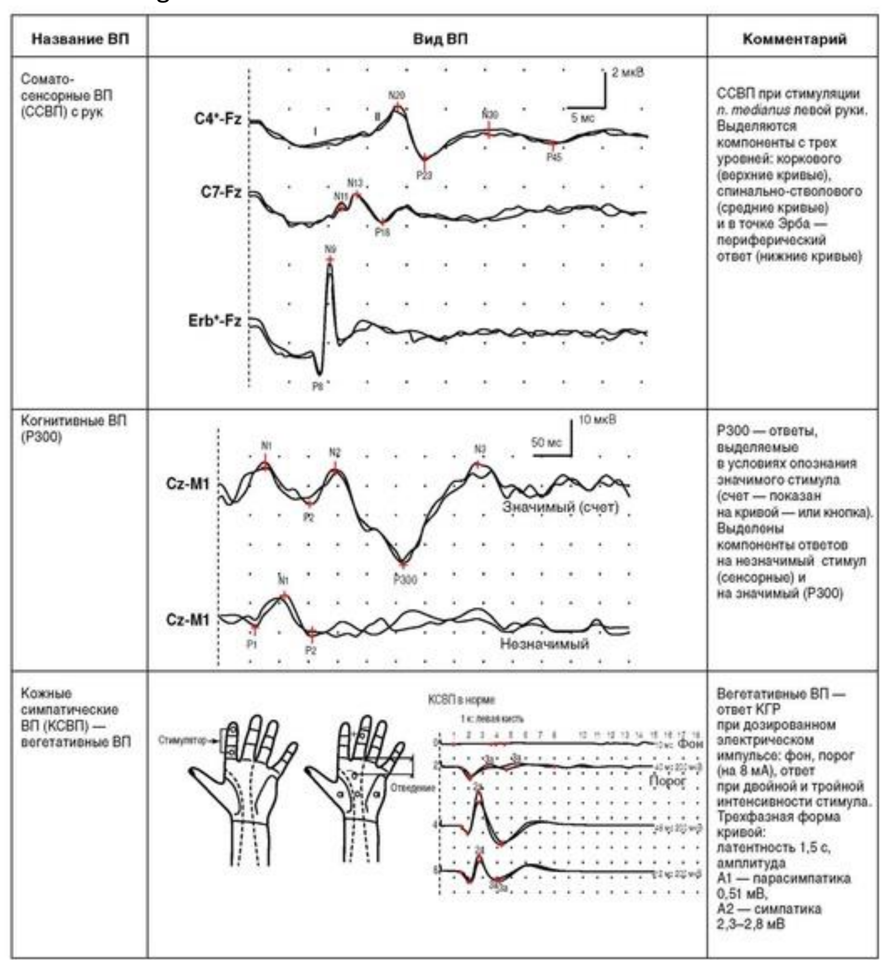
Рис. 2.75. Нарушение поперечной исчерченности икроножной мышцы при невральной амиотрофии

Источник KingMed



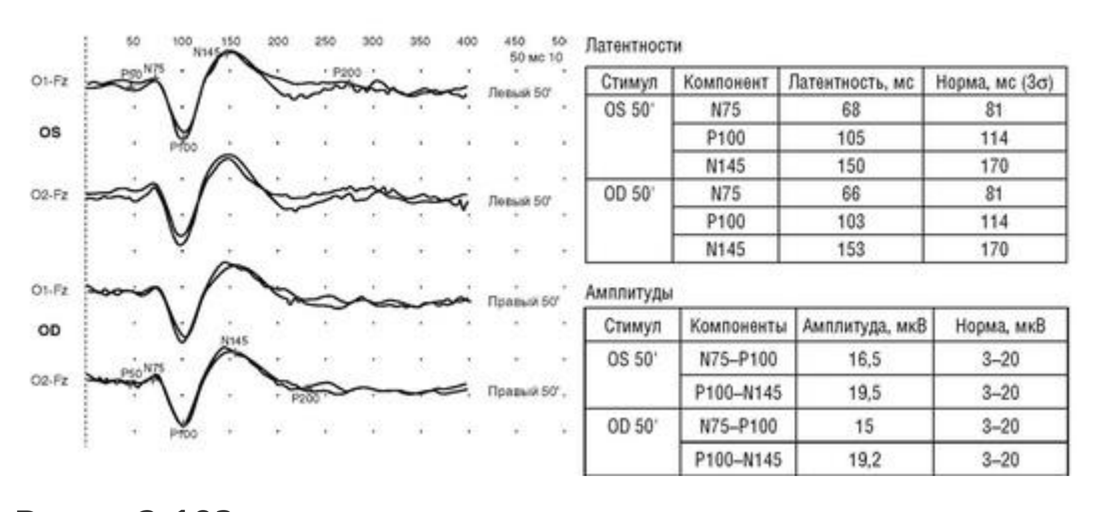
Название ВП	Вид ВП	Комментарий
Зрительные ВП (ЗВП) на паттерн	50 100 150 200 250 300 350 400; O1-Fz; O2-Fz; OS; OD; N75; P100; N145; 10 мкВ	ВП на шахматный паттерн при стимуляции левого (OS) и правого (OD) глаза. Основные компоненты ответа: N75 и P100 — первичное зрительное поле, N145 — ассоциативное поле
ЗВП на вспышку	50 100 150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650; 50 мс 5 мкВ; O1-M1; Cz-M1; ЭРГ-M1; P1 N1 P2 N2 P3 N3; 20 мс; Специфическая составляющая; Неспецифическая составляющая; Левый; Электроретинограмма; a; b	ЗВП на вспышку, регистрация специфического ответа (верхние кривые — отведение с затылочной области, Cz — с неспецифической области, нижние кривые — регистрация электроретинограммы сетчатки)
Акустические (слуховые) стволовые ВП (АСВП)	M1-Cz; M2-Cz; I; Ia; II; III; IIIa; IV; V; Va; VI; 0.2 мкВ; 1 мс	АСВП — слуховые стволовые компоненты на разном уровне: I — слуховой нерв; II — кохлеарные ядра; III — мост (оливы); IV — средний мозг; V — таламус (верхние кривые — ипсилатеральные, нижние — контралатеральные отведения)

Рис. 2.102. Примеры регистрации вызванных потенциалов (ВП) разных модальностей, востребованных и наиболее широко используемых для диагностики и при контроле за лечением в клинической практике



Название ВП	Вид ВП	Комментарий
Сомато-сенсорные ВП (ССВП) с рук	C4*-Fz; C7-Fz; Erb*-Fz	ССВП при стимуляции *n. medianus* левой руки. Выделяются компоненты с трех уровней: коркового (верхние кривые), спинально-стволового (средние кривые) и в точке Эрба — периферический ответ (нижние кривые)
Когнитивные ВП (Р300)	Cz-M1 Значимый (счет); Cz-M1 Незначимый	Р300 — ответы, выделяемые в условиях опознания значимого стимула (счет — показан на кривой — или кнопка). Выделены компоненты ответов на незначимый стимул (сенсорные) и на значимый (Р300)
Кожные симпатические ВП (КСВП) — вегетативные ВП	КСВП в норме	Вегетативные ВП — ответ КГР при дозированном электрическом импульсе: фон, порог (на 8 мА), ответ при двойной и тройной интенсивности стимула. Трехфазная форма кривой: латентность 1,5 с, амплитуда А1 — парасимпатика 0,51 мВ, А2 — симпатика 2,3–2,8 мВ

Рис. 2.102. *Окончание*



Латентности

Стимул	Компонент	Латентность, мс	Норма, мс (3σ)
OS 50'	N75	68	81
	P100	105	114
	N145	150	170
OD 50'	N75	66	81
	P100	103	114
	N145	153	170

Амплитуды

Стимул	Компоненты	Амплитуда, мкВ	Норма, мкВ
OS 50'	N75–P100	16,5	3–20
	P100–N145	19,5	3–20
OD 50'	N75–P100	15	3–20
	P100–N145	19,2	3–20

Рис. 2.103. Пример регистрации зрительных вызванных потенциалов на реверсивный шахматный паттерн (средний размер клетки - 50') в норме (испытуемый П., 34 года) при стимуляции монокулярно правого (OD) и левого (OS) глаза с идентификацией основных компонент ответа. Параметры показаны справа в таблицах. Отведения: 01-Fz - левое полушарие, O2-Fz - правое полушарие. Полоса частот 0,5-100 Гц, усиление - 10 мкВ/дел, эпоха анализа - 400 мс (масштаб времени 50 мс/дел). Суперпозированы ответы, выделенные в двух независимых сериях для оценки воспроизводимости ответов

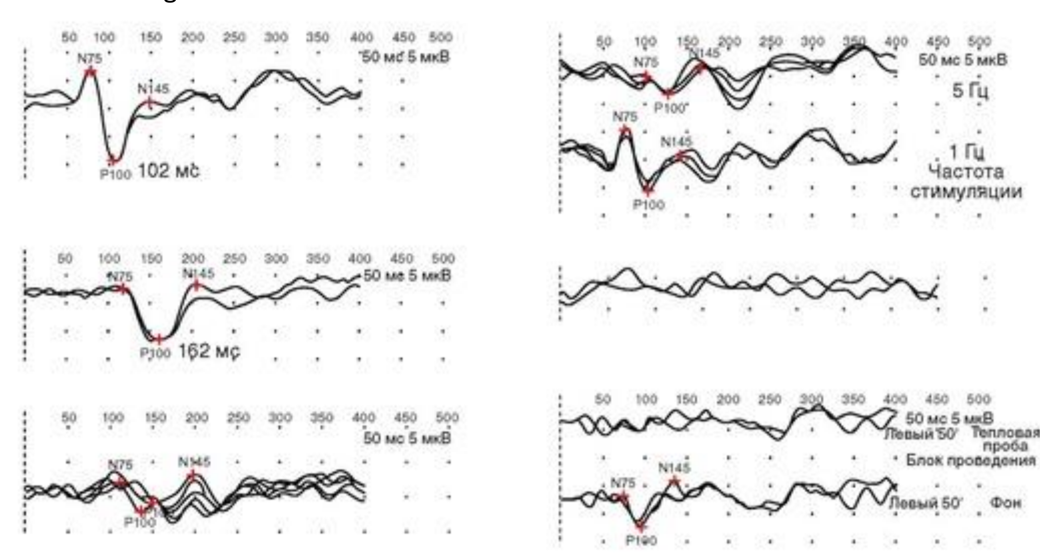


Рис. 2.104. Примеры зрительных вызванных потенциалов при нормальном проведении и при демиелинизации различного вида: а - нормальное проведение; б - снижение скорости проведения; в - наличие временной дисперсии (хронодисперсия); г - частотно-зависимый частичный блок; д - полный блок проведения; е - повышенная температурная чувствительность

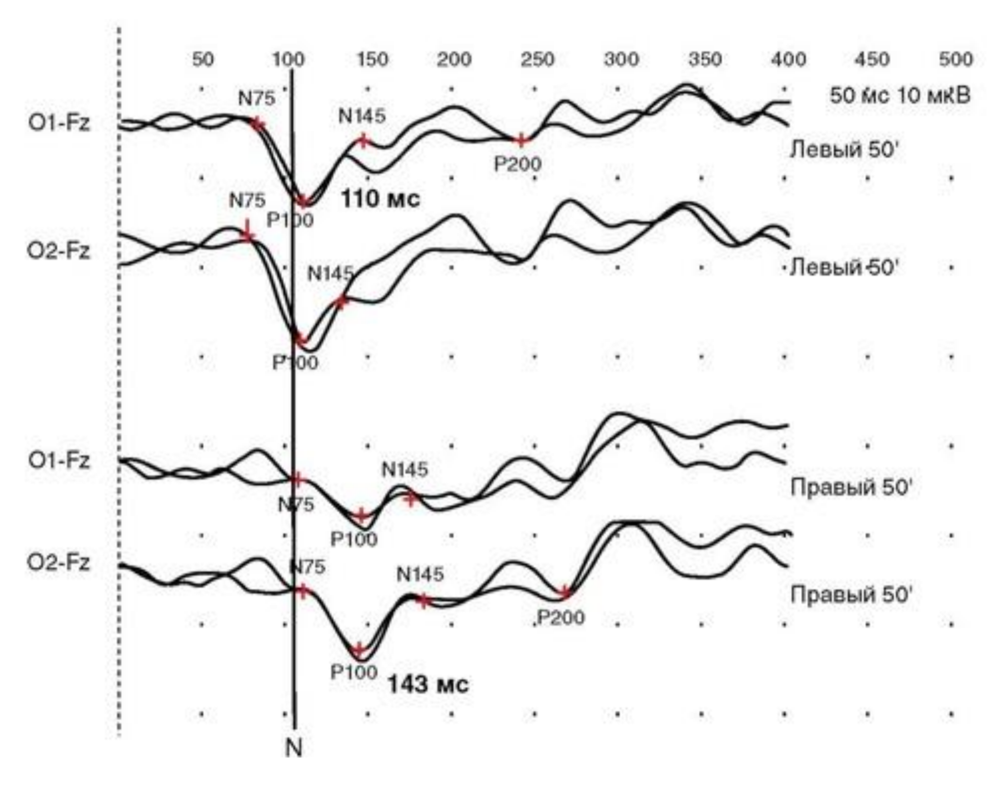


Рис. 2.105. Зрительные вызванные потенциалы на паттерн у больного К., 36 лет, с подозрением на рассеянный склероз, в анамнезе 12 лет назад оптический неврит справа. Латентность коркового пика P100 увеличена, больше при стимуляции правого глаза: до 142 мс и левого до 110 мс (в норме до 102 мс), граница нормы указана маркером N

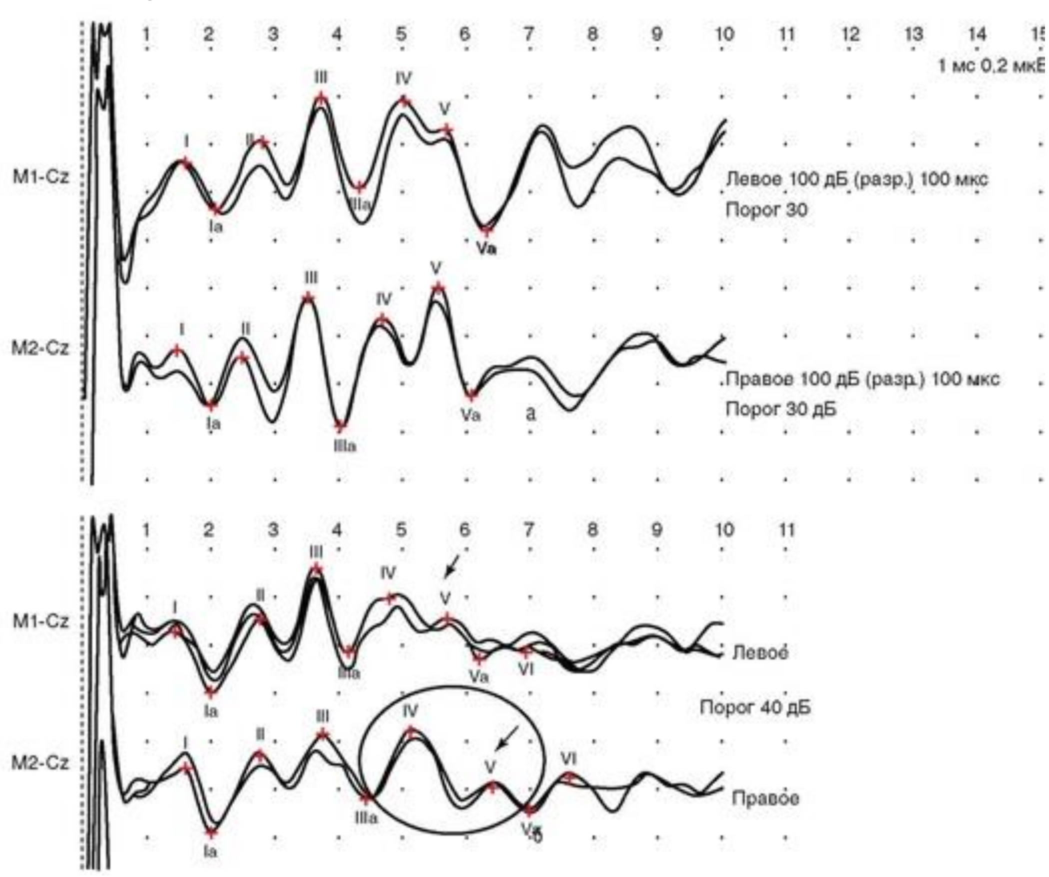


Рис. 2.107. Акустические стволовые вызванные потенциалы в норме: выделение основных компонент на ипсилатеральной стороне при стимуляции левого уха (верхние кривые) и правого (нижние кривые) (а); у больного с рассеянным склерозом (б)

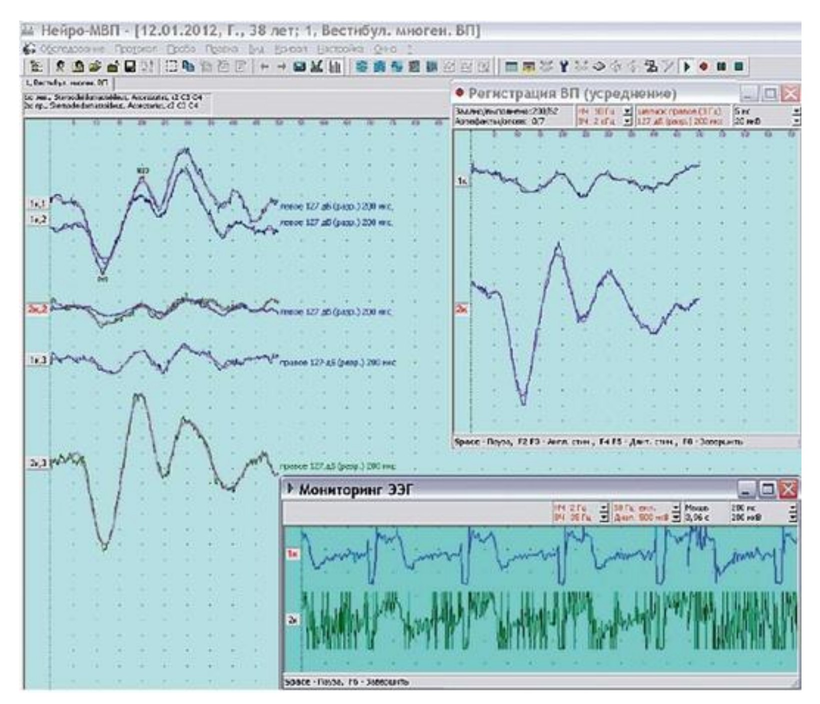


Рис. 2.110. Технологические особенности для выделения вестибулярных миогенных вызванных потенциалов - контроль мышечного тонус на ипсилатеральной стимулируемой стороне - в данной иллюстрации правого уха с интенсивностью 127 дБ

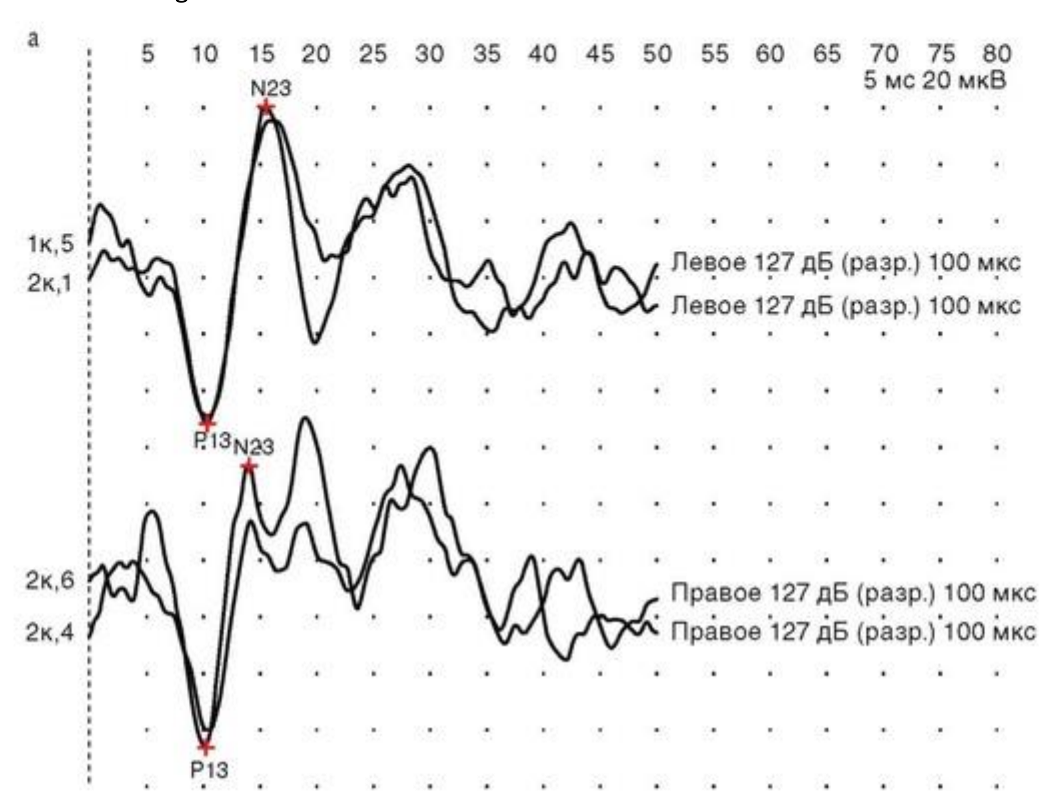


Рис. 2.111. Вестибулярные миогенные вызванные потенциалы в норме (а); данные обследования акустических стволовых вызванных потенциалов и вестибулярных миогенных вызванных потенциалы у больного П., 32 лет, с диагнозом «рассеянный склероз со вто-рично-проградиентным течением» (б)

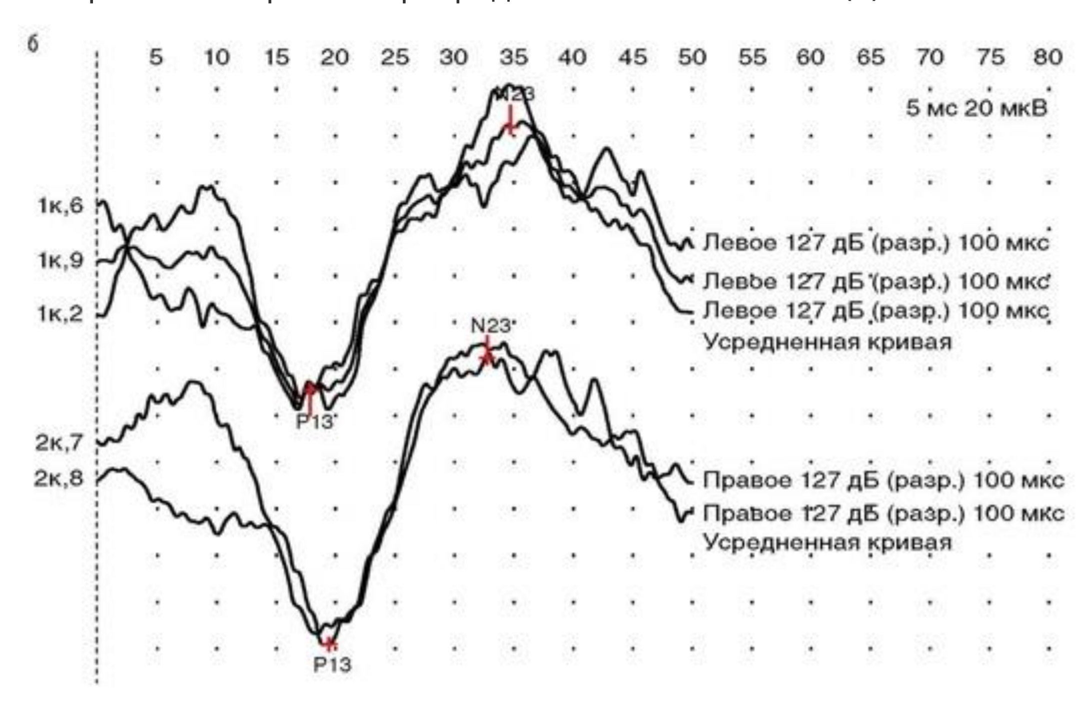
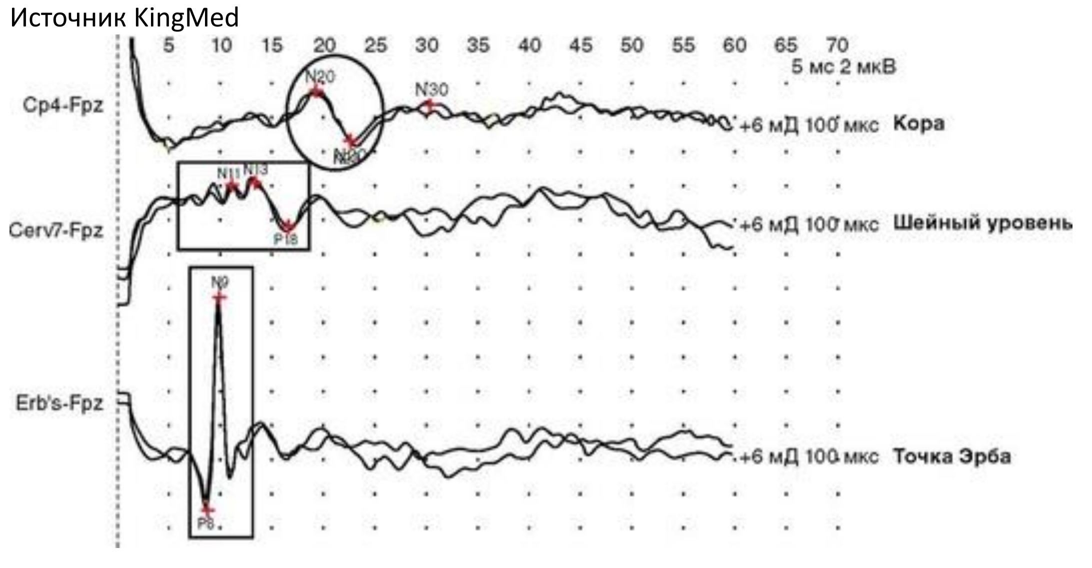


Рис. 2.111. *Окончание*

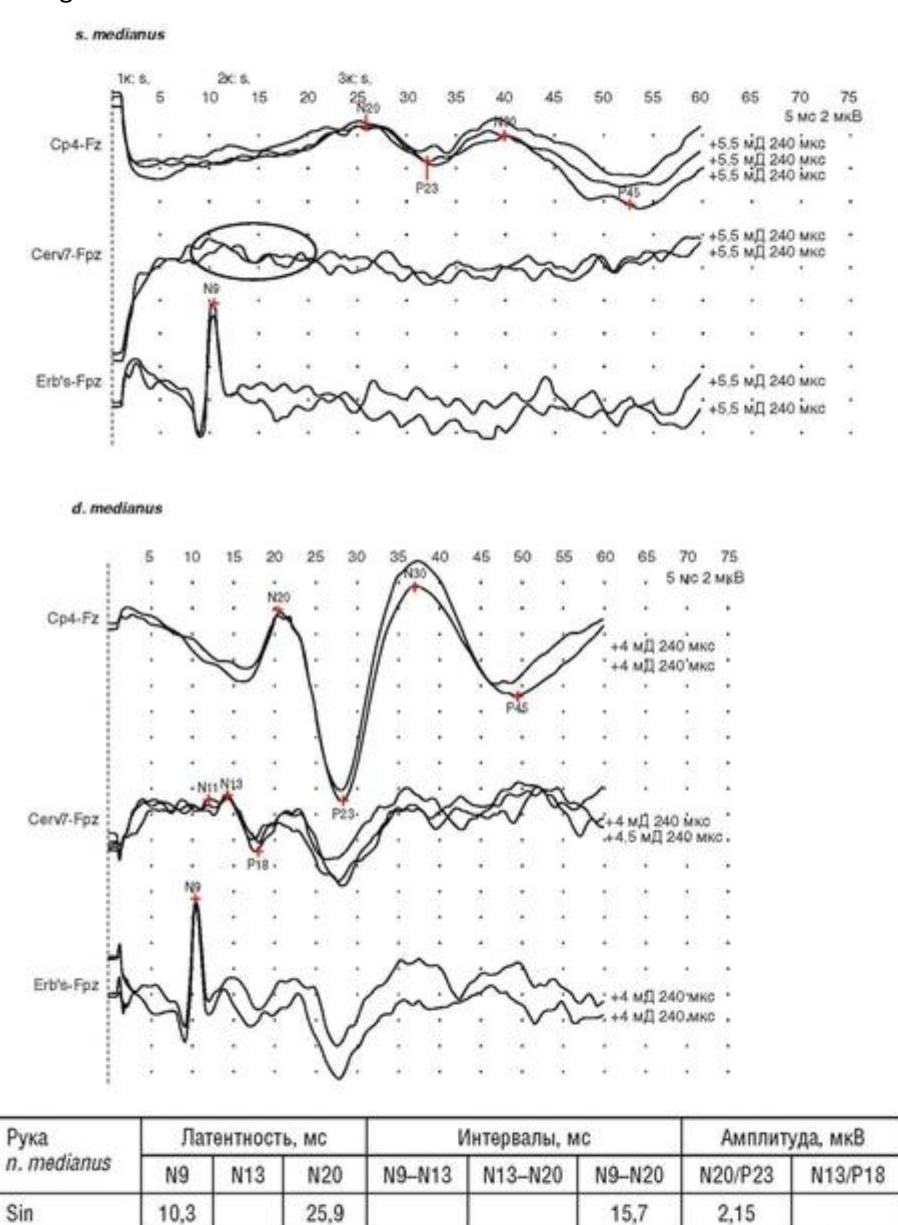
Источник KingMed



Рука	Латентность, мс			Интервалы, мс			Амплитуда, мкВ	
n. medianus	N9	N13	N20	N9-N13	N13-N20	N9-N20	N20/P23	N13/P1
Sin	9,8	13,4	19,4	3,6	6	9,6	2,86	2,73

Рис. 2.112. Соматосенсорные вызванные потенциалы в норме при стимуляции левой руки с идентификацией компонент и их показателями

Источник KingMed



Рука *n. medianus*	Латентность, мс			Интервалы, мс			Амплитуда, мкВ	
	N9	N13	N20	N9–N13	N13–N20	N9–N20	N20/P23	N13/P18
Sin	10,3		25,9			15,7	2,15	
Dex	10,4	14,4	20,5	3,96	6,12	10,1	14,8	4,46

Рис. 2.113. Данные соматосенсорных вызванных потенциалов у больного В., 54 лет, с подозрением на демиелинизирующее заболевание. При стимуляции левой руки компоненты спинально-стволового уровня не регистрируются, значительно увеличены латентность коркового ответа и центральное время проведения. При стимуляции правой руки все компоненты сохранены, латентность их и центральное время проведения в пределах нормы, обращает внимание выраженное повышение амплитуды коркового ответа (гигантские вызванные потенциалы)

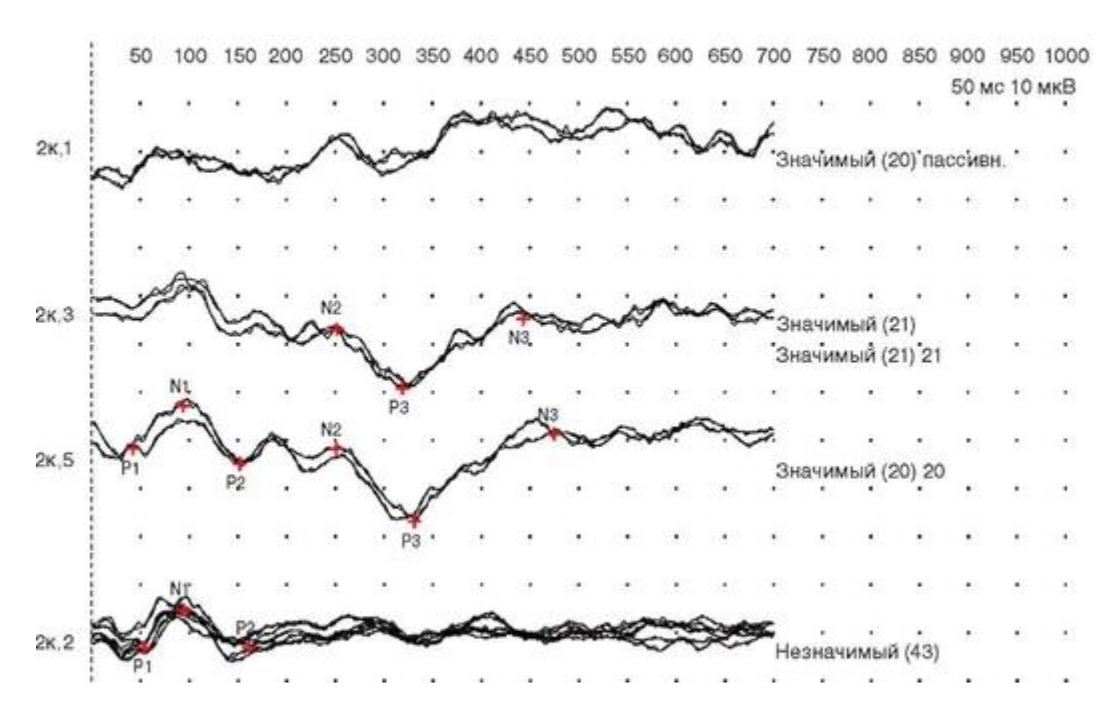


Рис. 2.114. Пример P300 у испытуемого Т., 47 лет, без когнитивных нарушений и нарушений слухоречевой памяти, по данным психолога. Внизу показаны ответы на незначимый стимул, щелчок с наполнением 1000 Гц - выделены параметры сенсорного ответа N1-P2; вверху - ответы при пассивном прослушивании стимулов. Ниже - ответы, выделенные в условиях счета значимых стимулов с наполнением 2000 Гц. Справа указаны число поданных стимулов и ответ испытуемого (правильный)

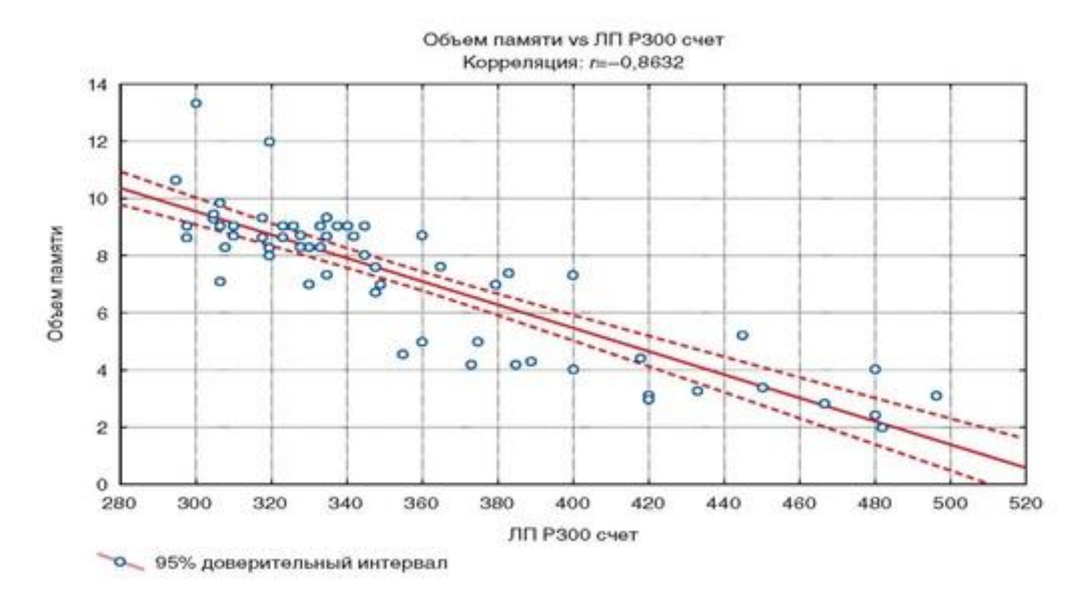
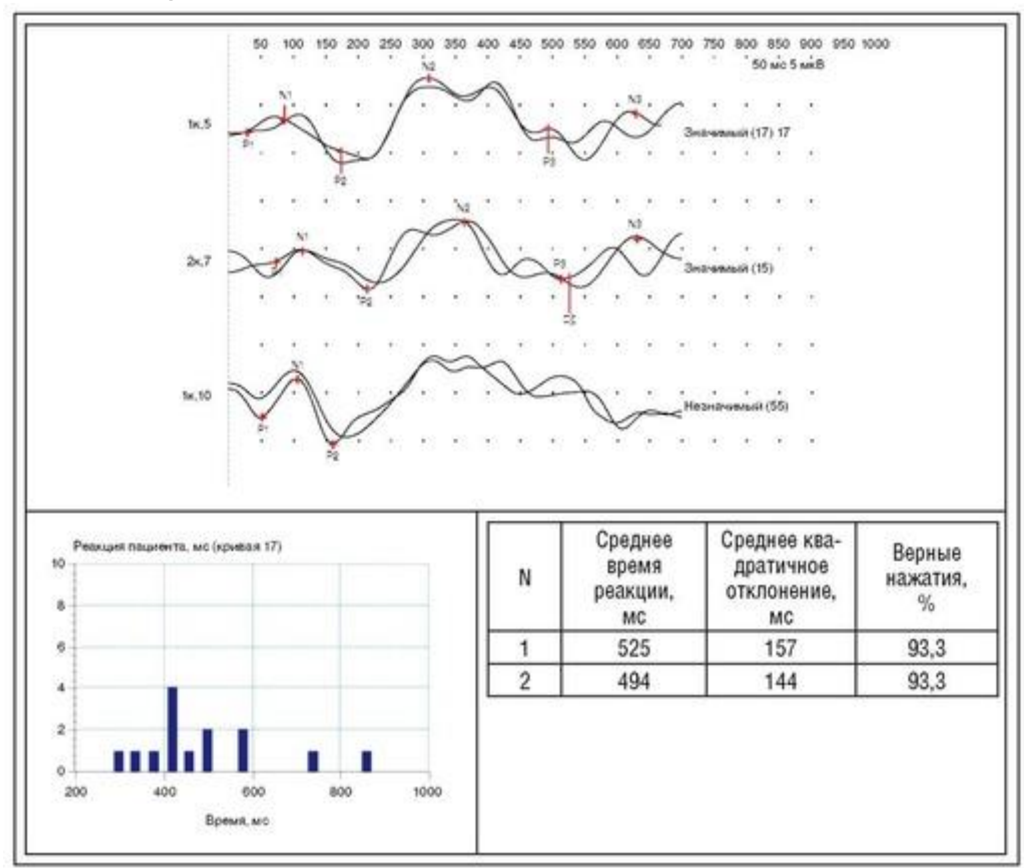
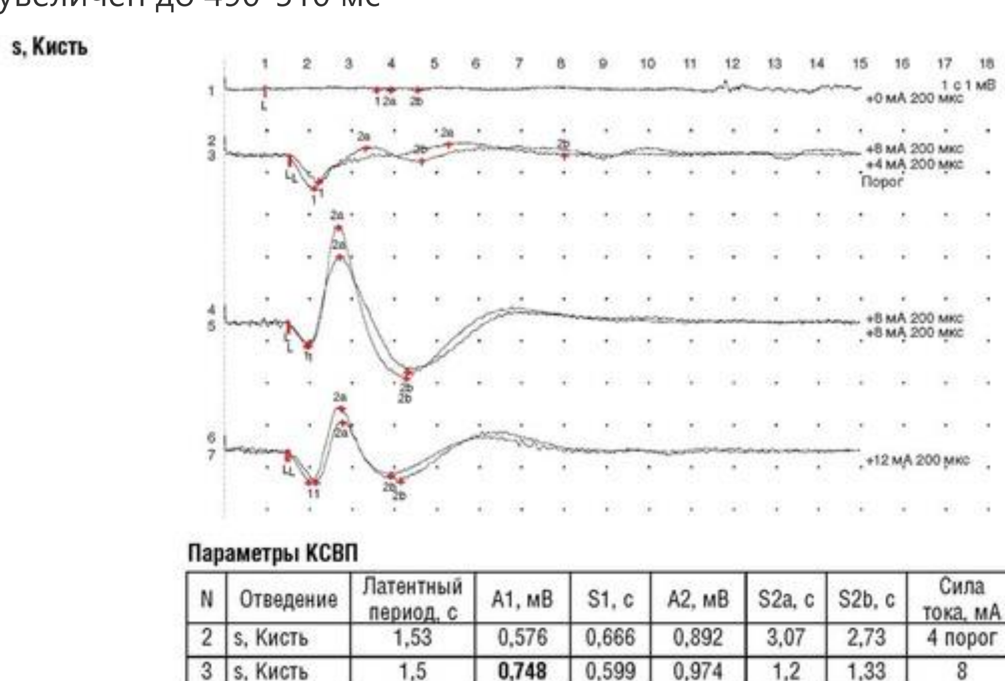


Рис. 2.116. График зависимости ЛП P300 от объема оперативной памяти. Число обследованных лиц 106 (норма 43 человека и 63 больных), r=-0,86



N	Среднее время реакции, мс	Среднее квадратичное отклонение, мс	Верные нажатия, %
1	525	157	93,3
2	494	144	93,3

Рис. 2.120. Больная Р., 67 лет. Диагноз: дисциркуляторная энцефалопатия. Последствие перенесенного нарушения мозгового кровообращения в вертебрально-базилярной системе. Сахарный диабет 2-го типа, впервые выявленный. ЛП пиков Р300 увеличен до 490-510 мс



Параметры КСВП

N	Отведение	Латентный период, с	A1, мВ	S1, с	A2, мВ	S2a, с	S2b, с	Сила тока, мА
2	s, Кисть	1,53	0,576	0,666	0,892	3,07	2,73	4 порог
3	s, Кисть	1,5	**0,748**	0,599	0,974	1,2	1,33	8
4	s, Кисть	1,47	0,512	0,495	**2,81**	0,695	1,61	8
6	s, Кисть	1,43	0,688	0,531	1,77	0,77	1,41	12

Рис. 2.121. Пример исследования кожных симпатических вызванных потенциалов у здорового испытуемого с анализом параметров, представленных в таблице: L -

латентность ответа, A1 - амплитуда первой фазы ответа, S1 - длительность первой фазы ответа, A2 - амплитуда второй фазы ответа, S2a - длительность восходящей части второй фазы ответа, S2b - длительность нисходящей части второй фазы ответа

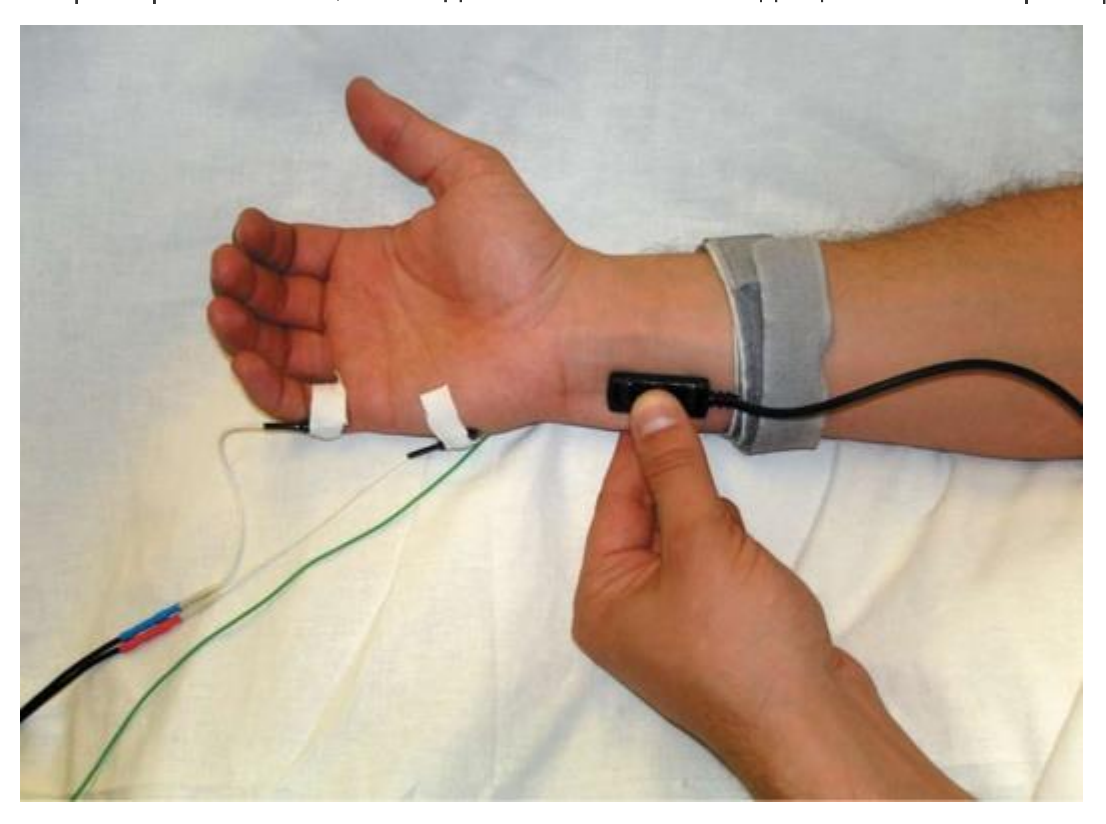


Рис. 2.122. Исследование проводящей функции локтевого нерва. Наложение электродов: активный отводящий электрод располагается в двигательной точке мышцы, отводящей мизинец; референтный - на проксимальной фаланге V пальца; стимулирующий - в дистальной точке стимуляции на запястье; заземляющий - чуть выше запястья

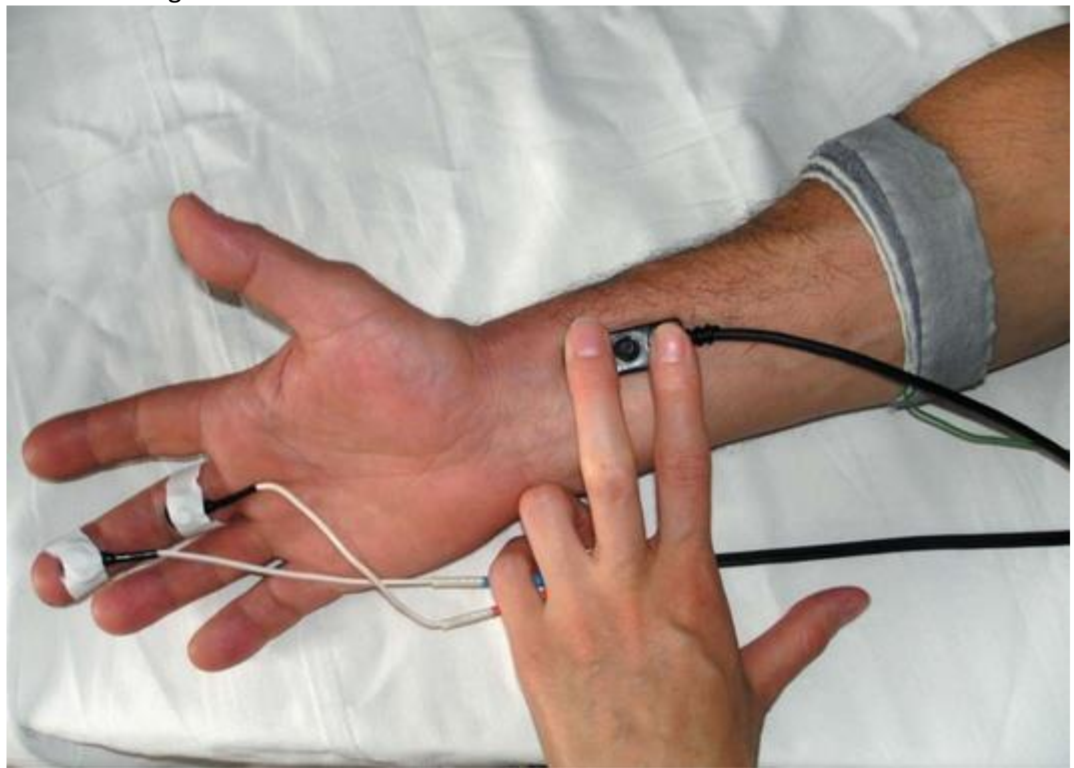


Рис. 2.124. Наложение электродов при исследовании скорости распространения возбуждения по сенсорным волокнам срединного нерва

Рис. 2.142. Стеноз левой внутренней сонной артерии, выявленный при скрининге. Термограмма лица: выраженная гипотермия (до 2,5 °C) медиальной области левой орбиты - на стороне сужения сонной артерии

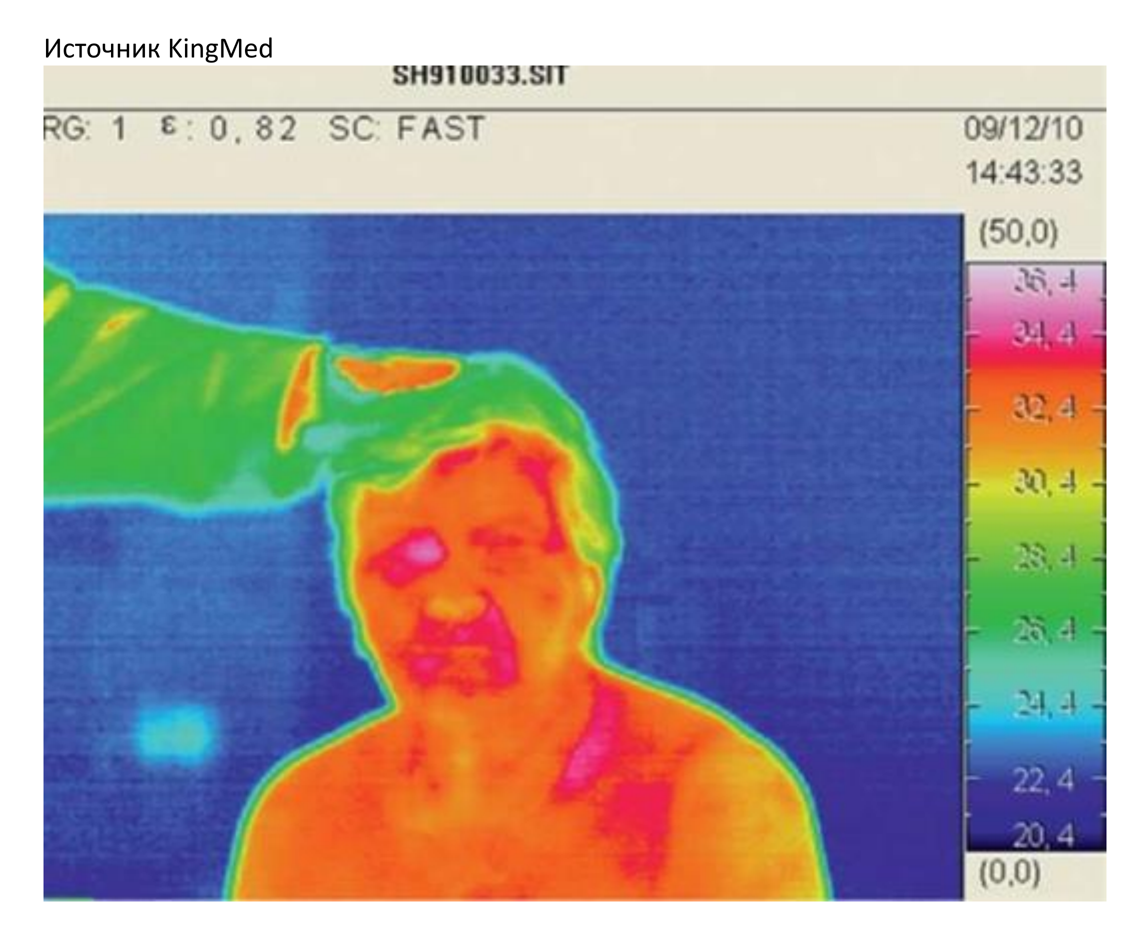


Рис. 2.143. Кластерная головная боль. Термограмма лица: выраженная гипертермия с температурным градиентом 43 °С во внутреннем углу правой глазницы в момент болевого приступа

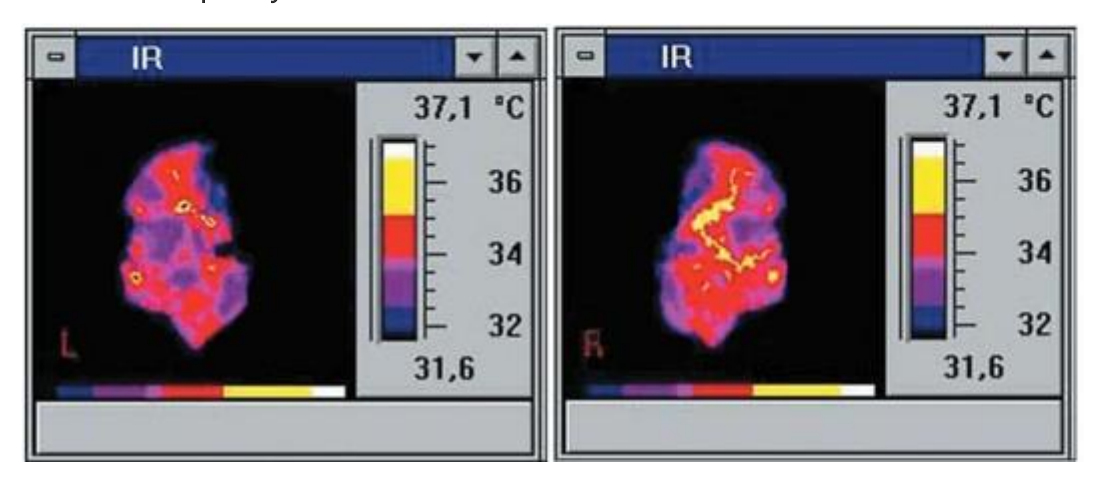


Рис. 2.144. Височный артериит: «тяжистая» гипертермия в проекции пораженной височной артерии (термограмма)

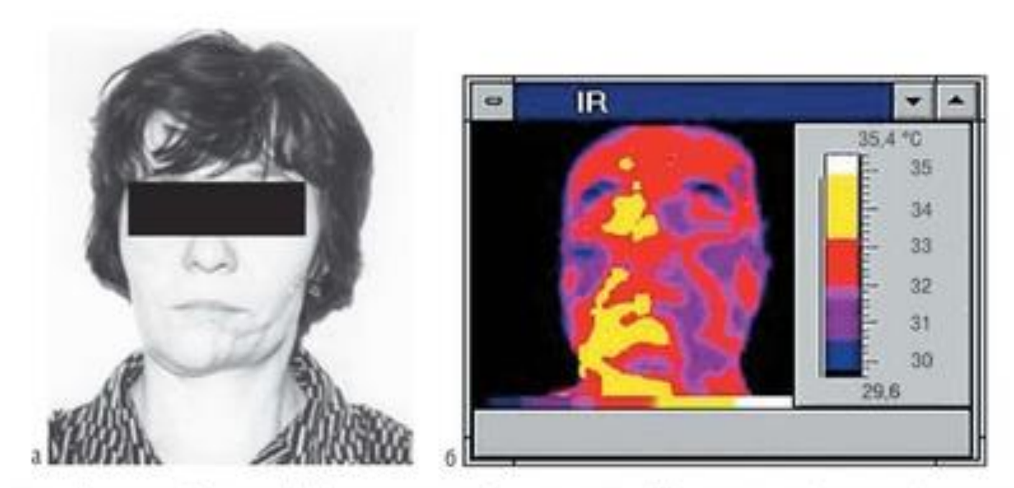


Рис. 2.145. Синдром Барракера–Симонса (а). Термограмма той же пациентки. Понижение инфракрасной активности на стороне гемифациоатрофии (б)

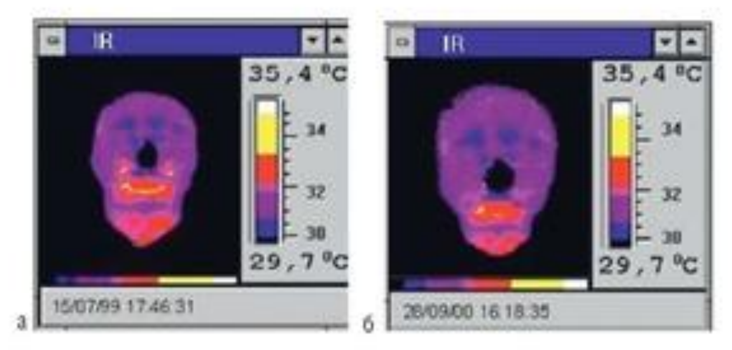


Рис. 2.146. Синдром Мелькерссона–Розенталя: а — гипертермия назолабиальной области за счет венозного отека; б — значительное уменьшение гипертермии после лечения

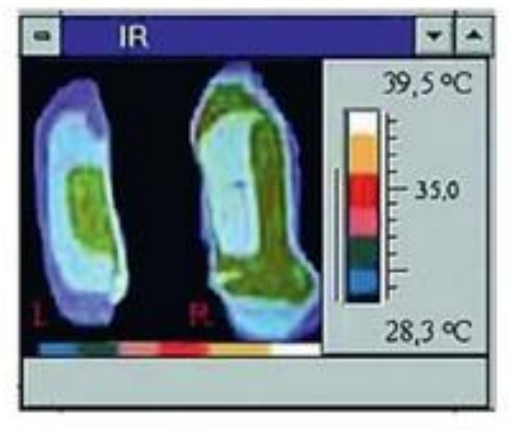


Рис. 2.147. Грыжа диска L_V–S_I. Гипотермия в «терматоме» S_I — наружная часть правой стопы

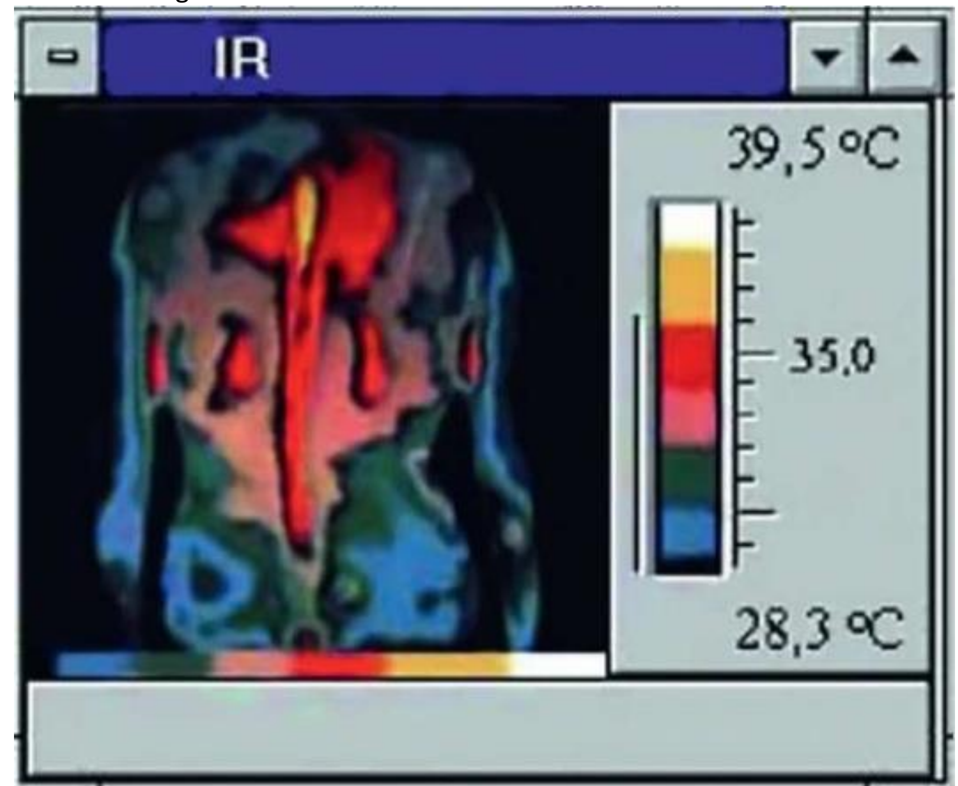


Рис. 2.148. Метастаз меланомы в верхнем грудном отделе позвоночника. Очаг гипертермии с температурным градиентом до 5° в паравертебральных зонах Th_{II}-Th_{IV} (в проекции метастаза)

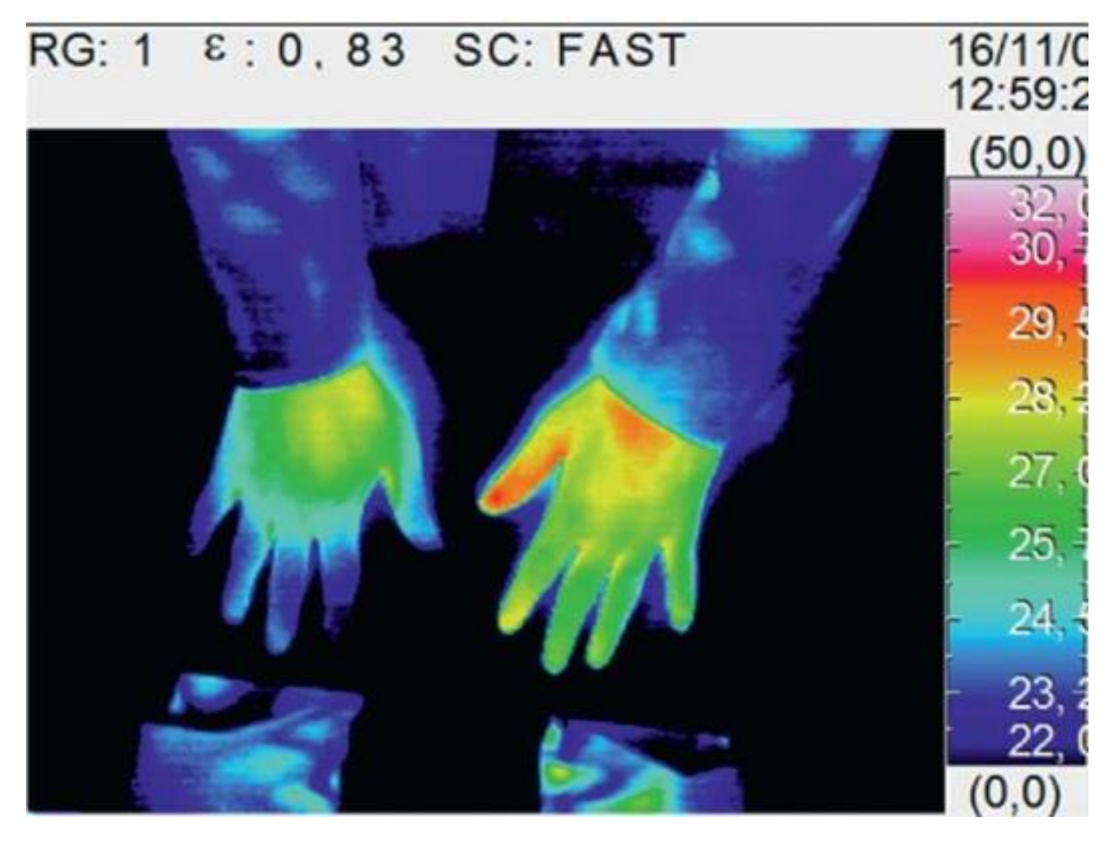


Рис. 2.149. Синдром Рейно. Выраженная анизотермия кистей за счет гипотермии справа с температурным градиентом более 4°

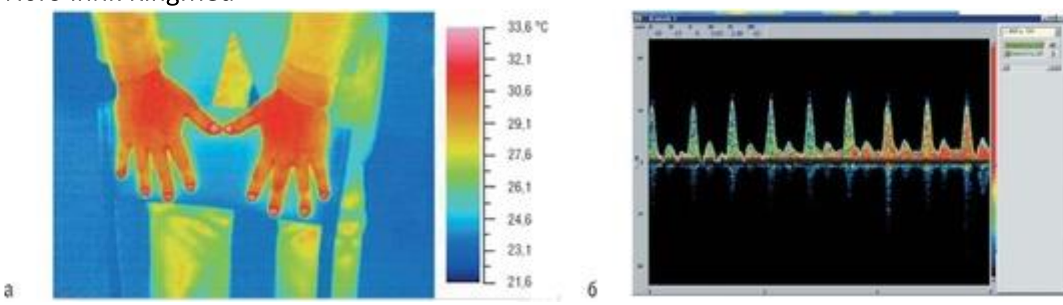


Рис. 2.150. Состояние до выкуривания первой сигареты: а - исходная термограмма кистей, симметричное инфракрасное свечение пальцев; б - допплерограмма лучевой артерии, обычное кровенаполнение с нормальным рисунком спектра и индексом циркуля-торного сопротивления

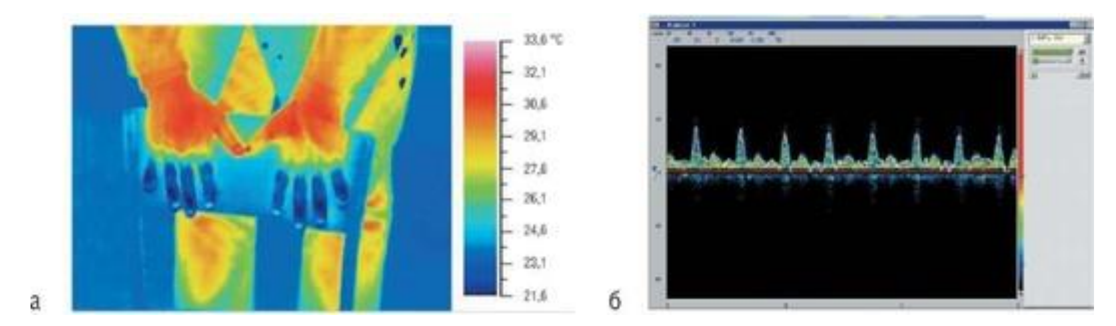


Рис. 2.151. Эффект первой сигареты: а - термограмма кистей тотчас после курения, явное похолодание дистальных отделов кистей; б - допплерограмма лучевой артерии, возрастание линейной скорости кровотока за счет снижения диастолической составляющей и повышения индекса циркуляторного сопротивления

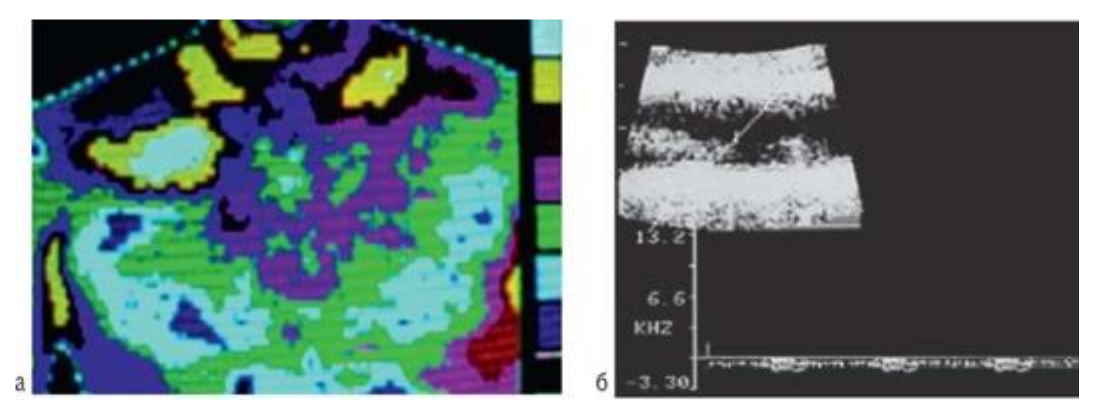


Рис. 2.152. Тромбофлебит подключичной вены: а - гипертермия в проекции катетеризированной правой подключичной вены; б - дуплексное исследование, тромб в катетеризированной подключичной вене

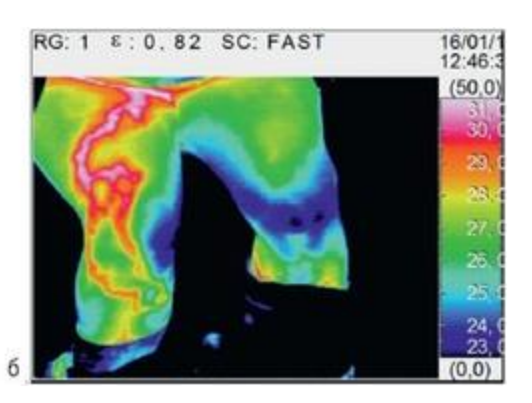
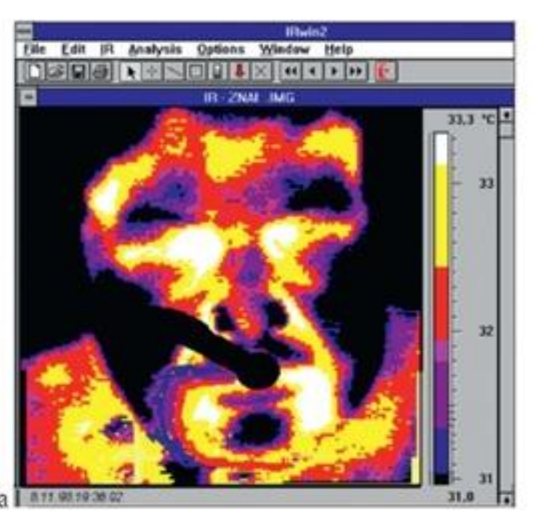


Рис. 2.153. Термограммы: а - флеботромбоз правой голени с переходом на поверхностные вены бедра. Выраженная «тяжистая» гипертермия по ходу вен; б - тромбоз поверхностных вен бедра

Рис. 2.154. Проведение автоматического пневмомассажа нижних конечностей



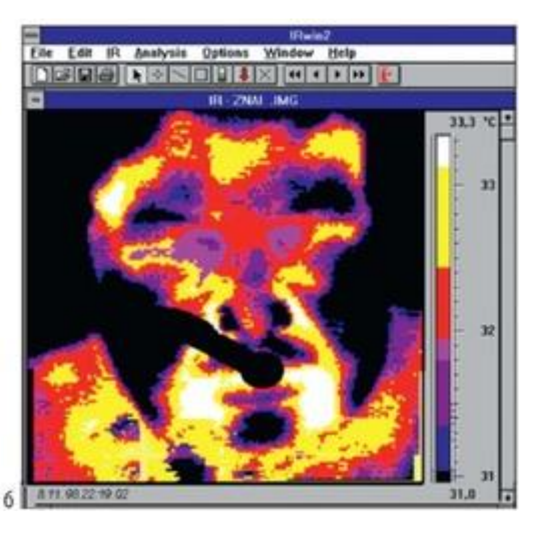


Рис. 2.155. Смерть мозга. Новый тепловизионный феномен обратного термального градиента орбит: падение температуры внутренних зон орбит при относительном разогреве наружных сегментов и нижней трети лица: а - термограмма пациента с углубляющейся комой, относительно сохранным мозговым кровотоком на момент осмотра; б - тот же пациент после наступления смерти мозга

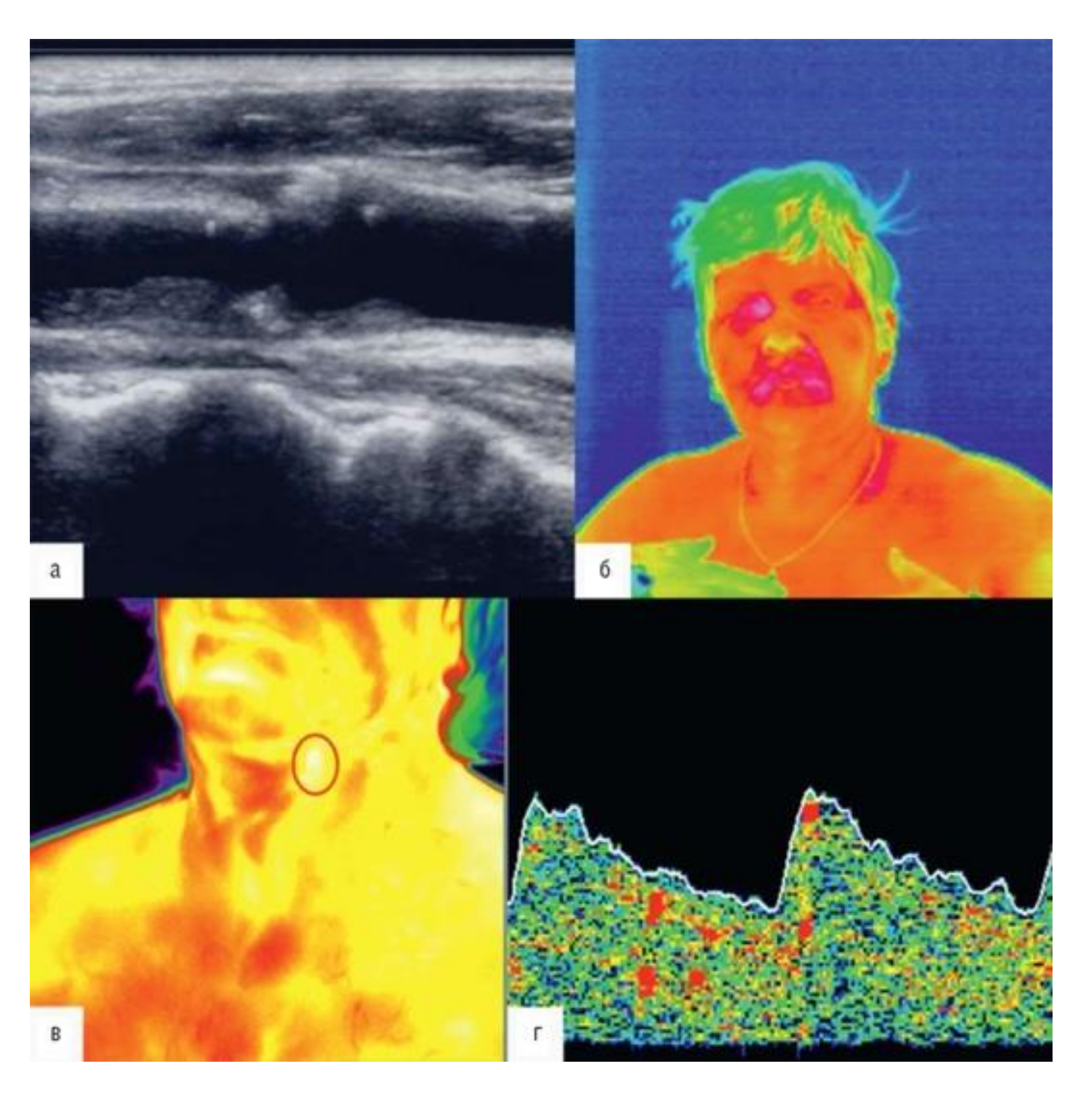
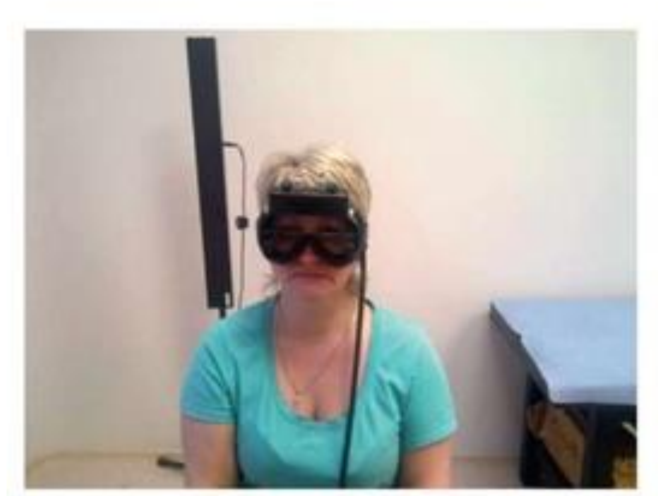


Рис. 2.156. Комплексное тепловизионное и ультразвуковое обследование пациентки с односторонним стенозирующим поражением внутренней сонной артерии: а - дуплексное сканирование; стенозирующая бляшка в дистальных отделах общей сонной артерии гетерогенной эхоплотности с неровной поверхностью; б - телетермография; выраженная асимметрия разогрева углов глазницы за счет снижения слева; в - активное термолокационное зондирование; изменения, соответствующие глубинному очагу разогрева в проекции истока внутренней сонной артерии слева; г - транскраниальная допплерография; микроэмболические сигналы в спектре левой средней мозговой артерии

Рис. 4.1. Исследование нистагма в очках Френзеля



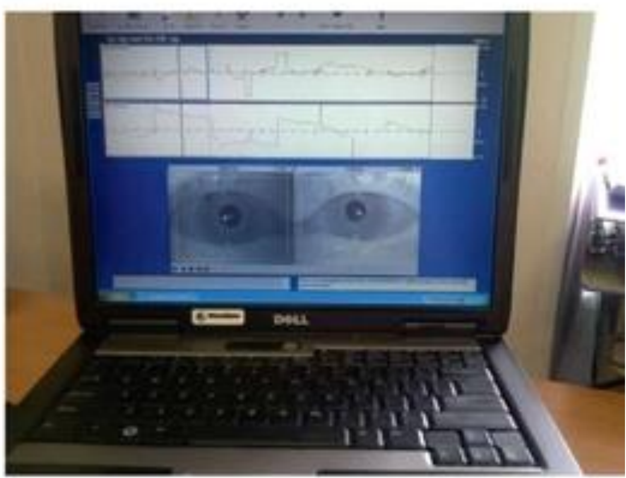


Рис. 4.4. Видеоокулография

а

б

в

г

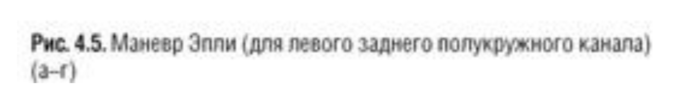


Рис. 4.5. Маневр Эпли (для левого заднего полукружного канала) (а–г)

Рис. 4.6. Упражнения Брандта–Дароффа (а–г)

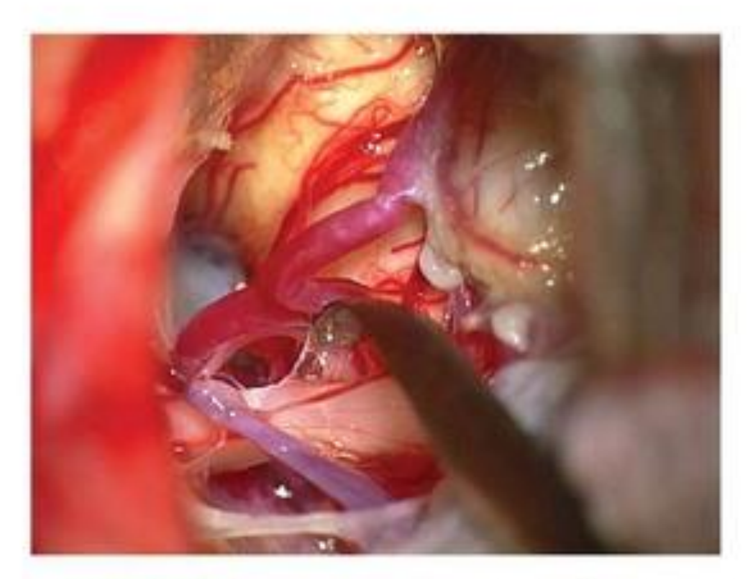


Рис. 6.1. Микроваскулярная декомпрессия корешка V нерва. Хирургическим инструментом (микродиссектором) компримирующий сосуд отведен от V нерва

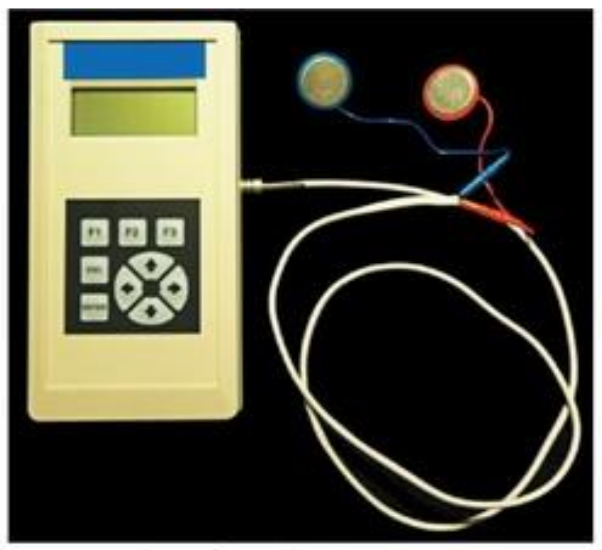


Рис. 11.3. Прибор для выполнения гальванической вестибулярной стимуляции

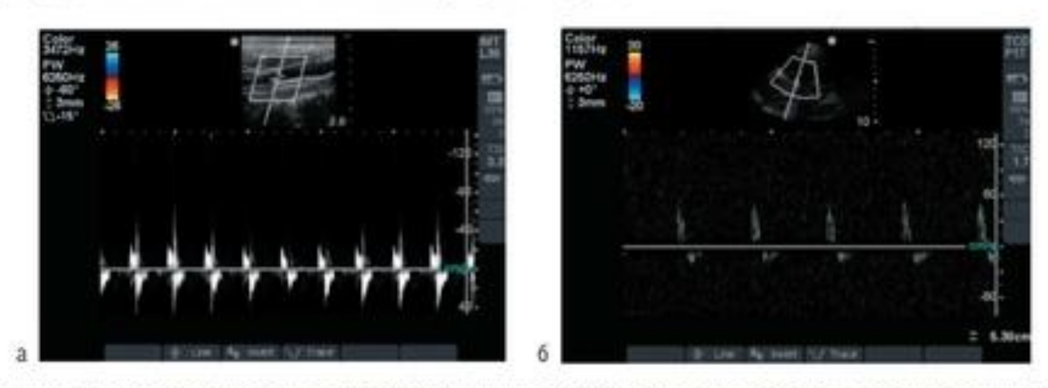


Рис. 11.4. Данные дуплексного сканирования, свидетельствующие о неэффективности мозгового кровотока у пациента: а — реверберирующий поток в левой внутренней сонной артерии; б — реверберация потока на уровне средней мозговой артерии

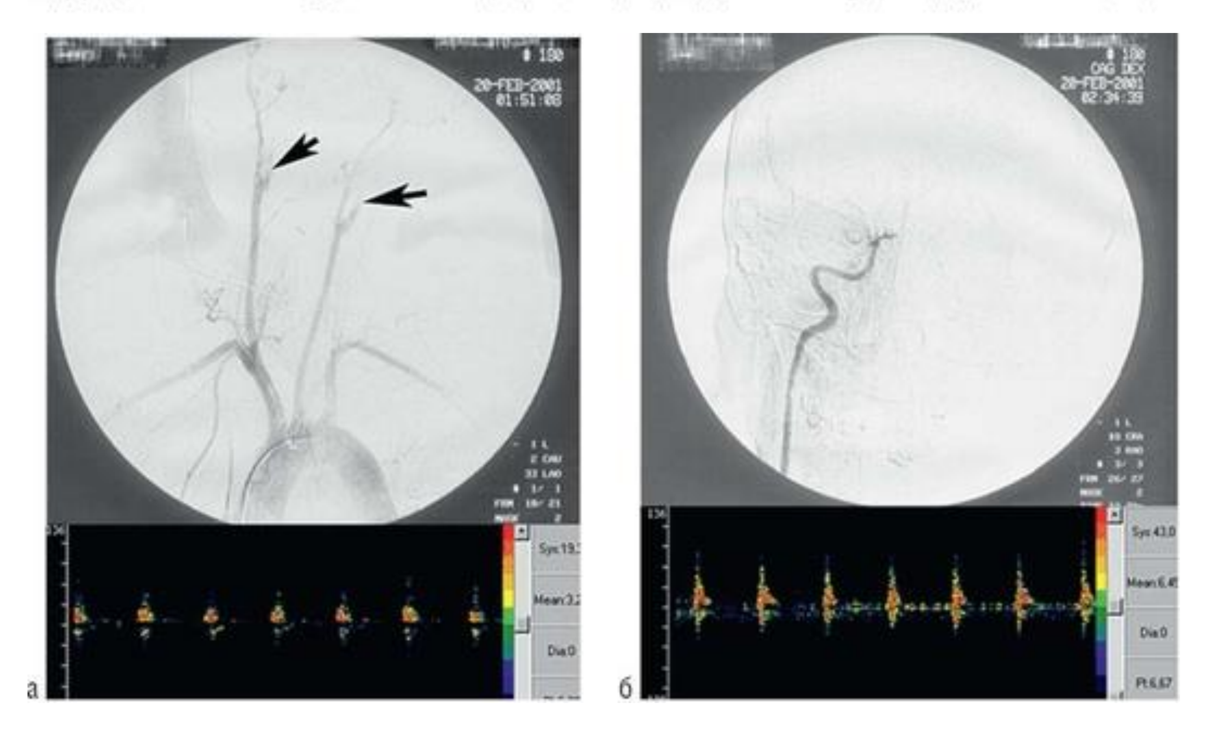


Рис. 11.5. Реверберирующий поток при средней мозговой (а) и основной (б) артериям на транскраниальной допплерографии при наличии «стоп-феномена» в сонных (помечено стрелками) и позвоночных артериях, зарегистрированного с помощью церебральной ангиографии

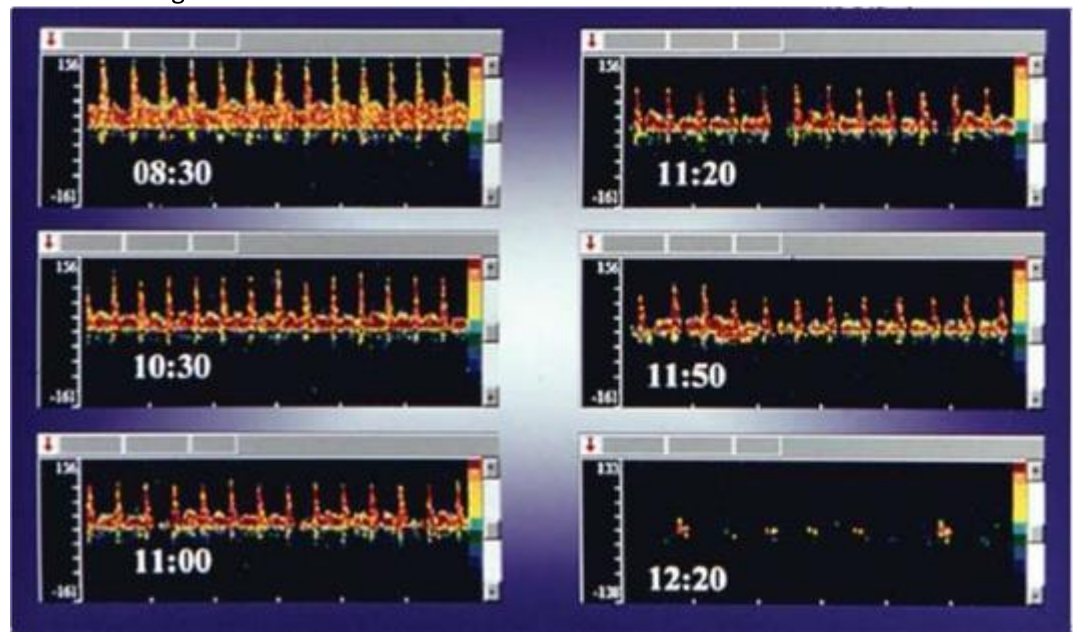


Рис. 11.6. Транскраниальный допплерографический мониторинг у больного с прогрессирующей церебральной комой, закончившейся смертью мозга

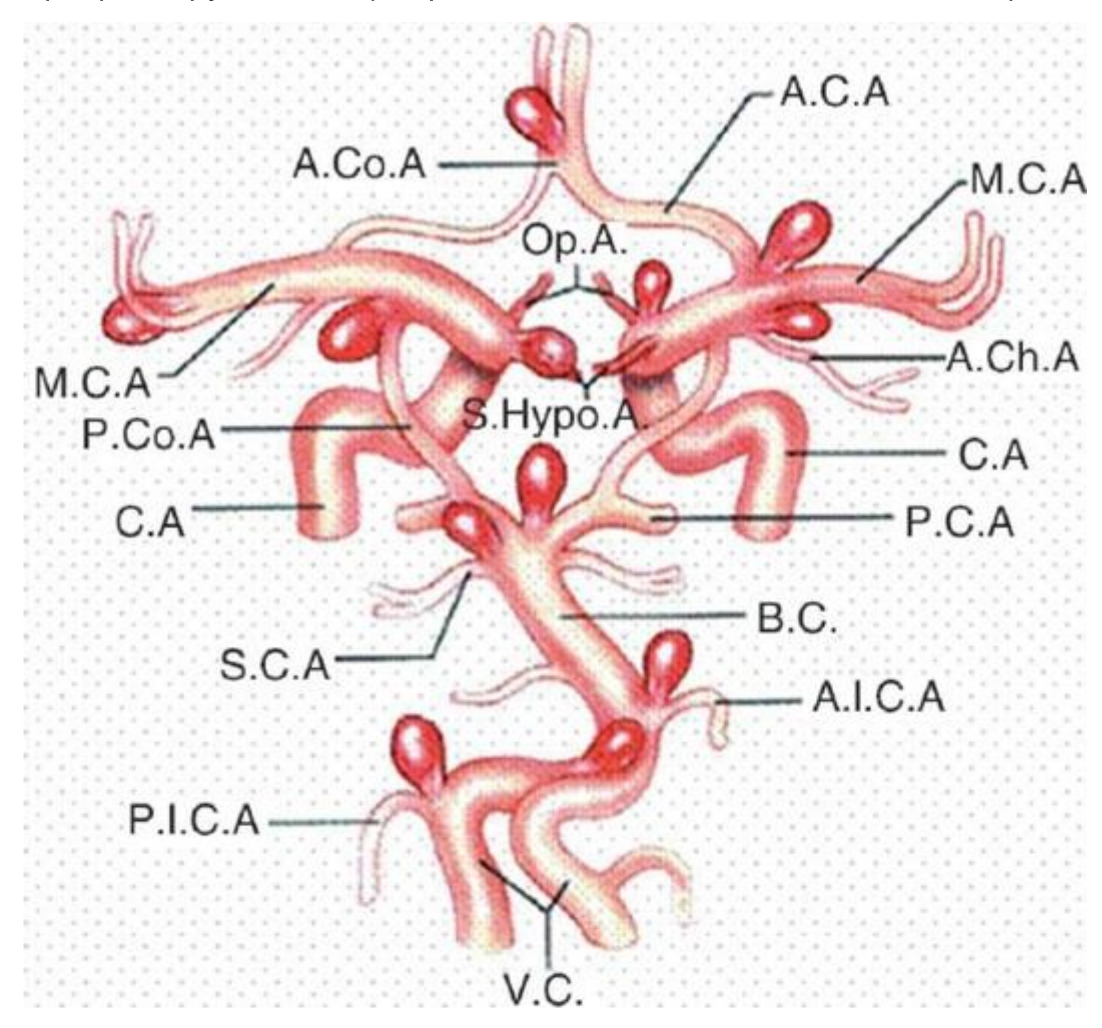


Рис. 12.9. Типичная локализация аневризм

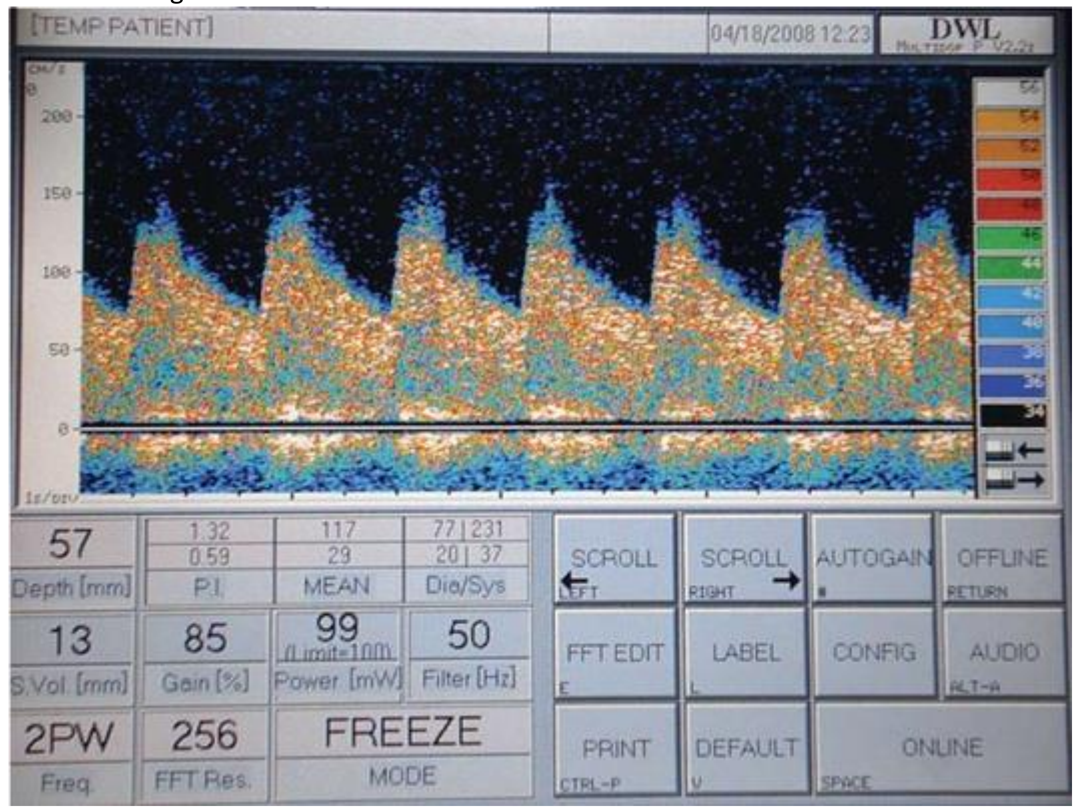


Рис. 12.13. Диагностика ангиоспазма при транскраниальной допплерографии: систолическая скорость кровотока в отрезке M1 средней мозговой артерии составляет 150 см/с

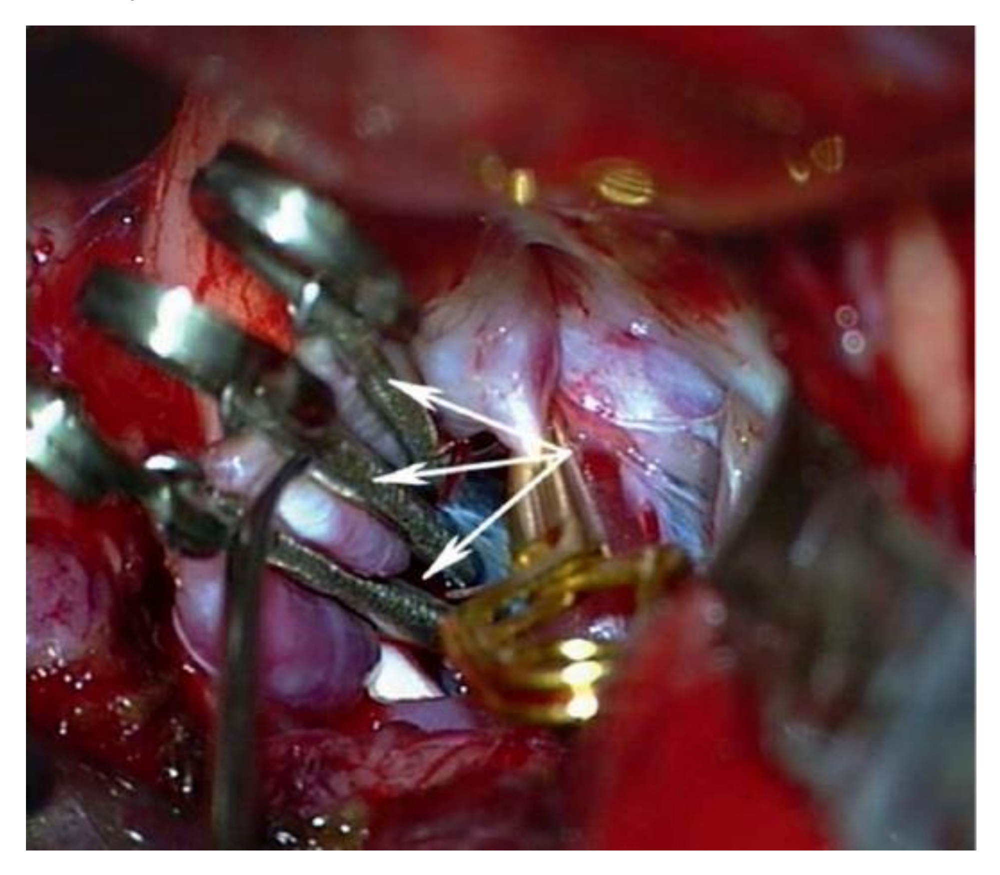


Рис. 12.14. Три клипсы (указаны стрелками) на теле и шейке крупной аневризмы внутренней сонной артерии

Источник KingMed

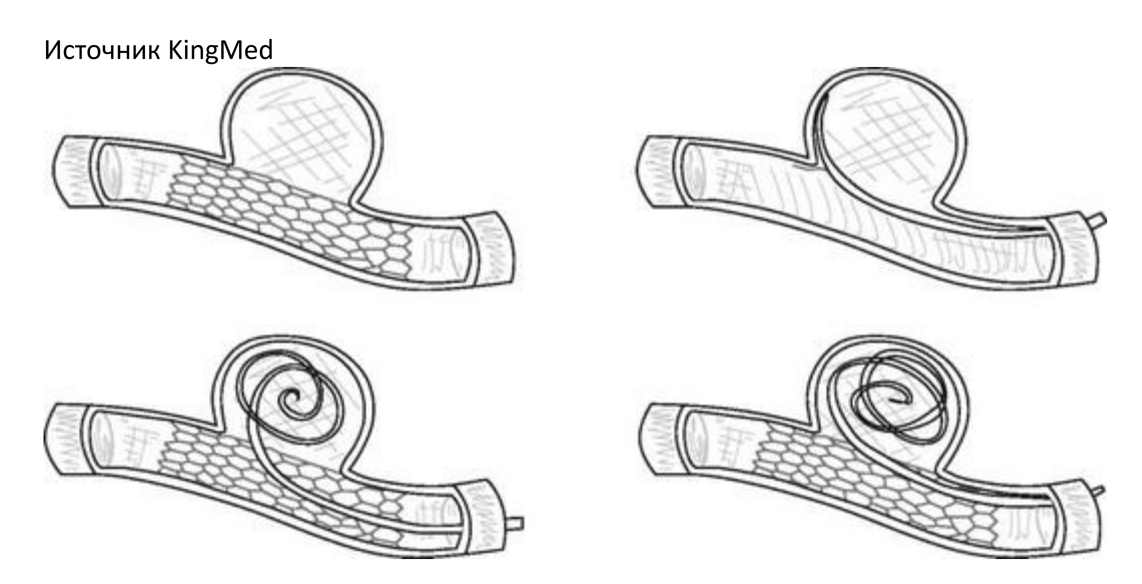


Рис. 12.18. Техника выключения аневризм со стент-ассистенцией (I-III, схема)

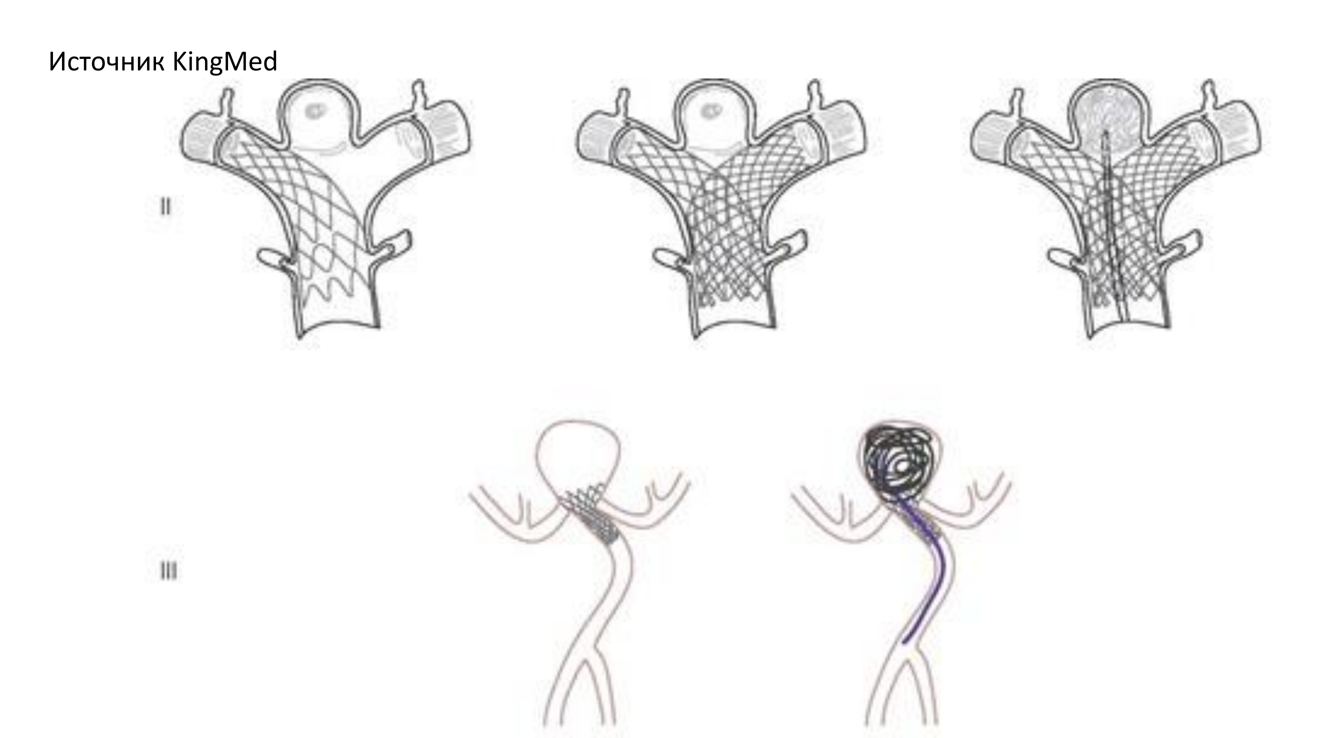


Рис. 12.18. *Окончание*

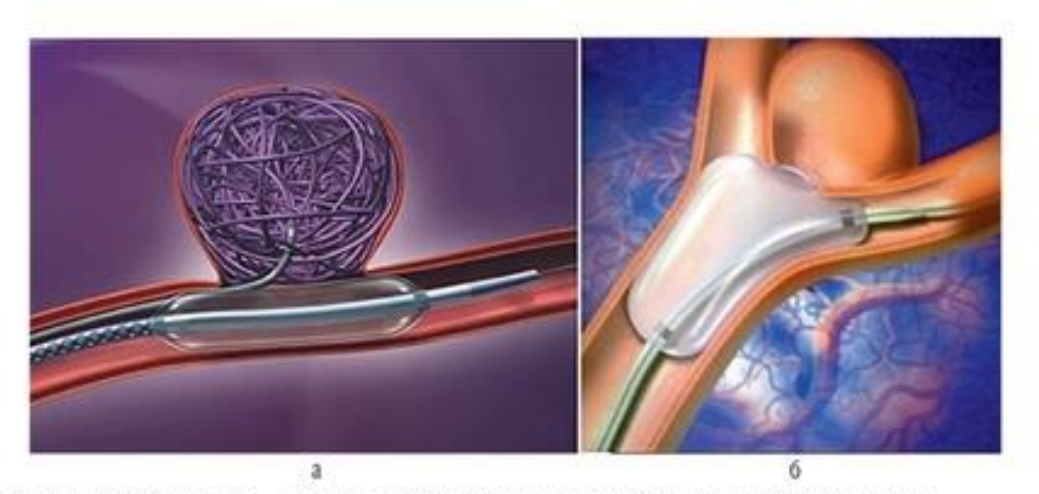


Рис. 12.19. Схема баллон-ассистенции: а, б — баллоны разной формы для аневризм различной конфигурации

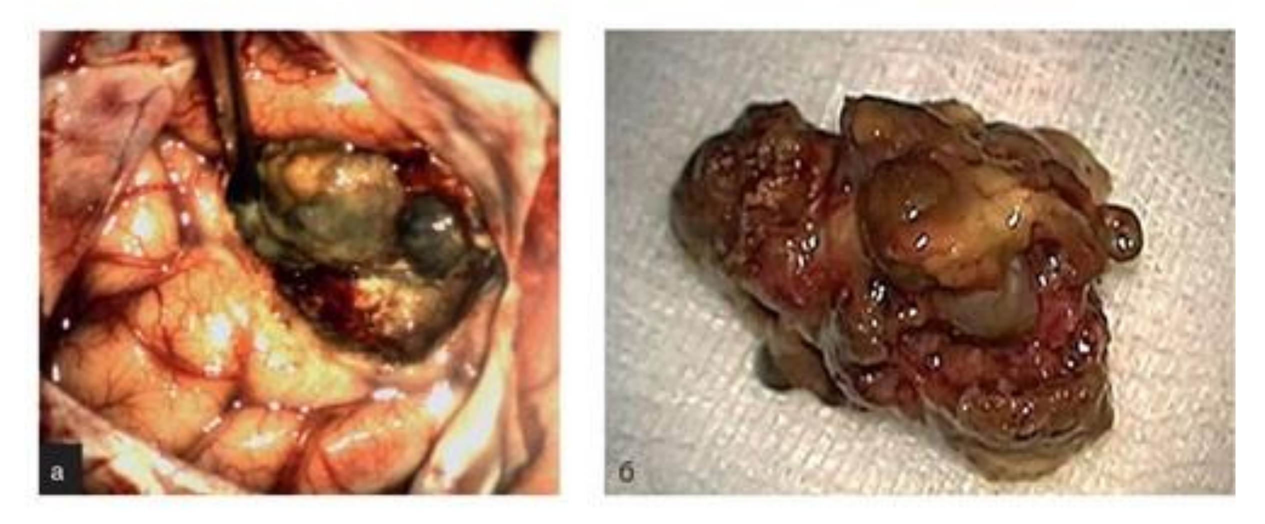


Рис. 12.28. Вид каверномы на операции в процессе выделения (а) и после удаления единым блоком (б)

Источник KingMed

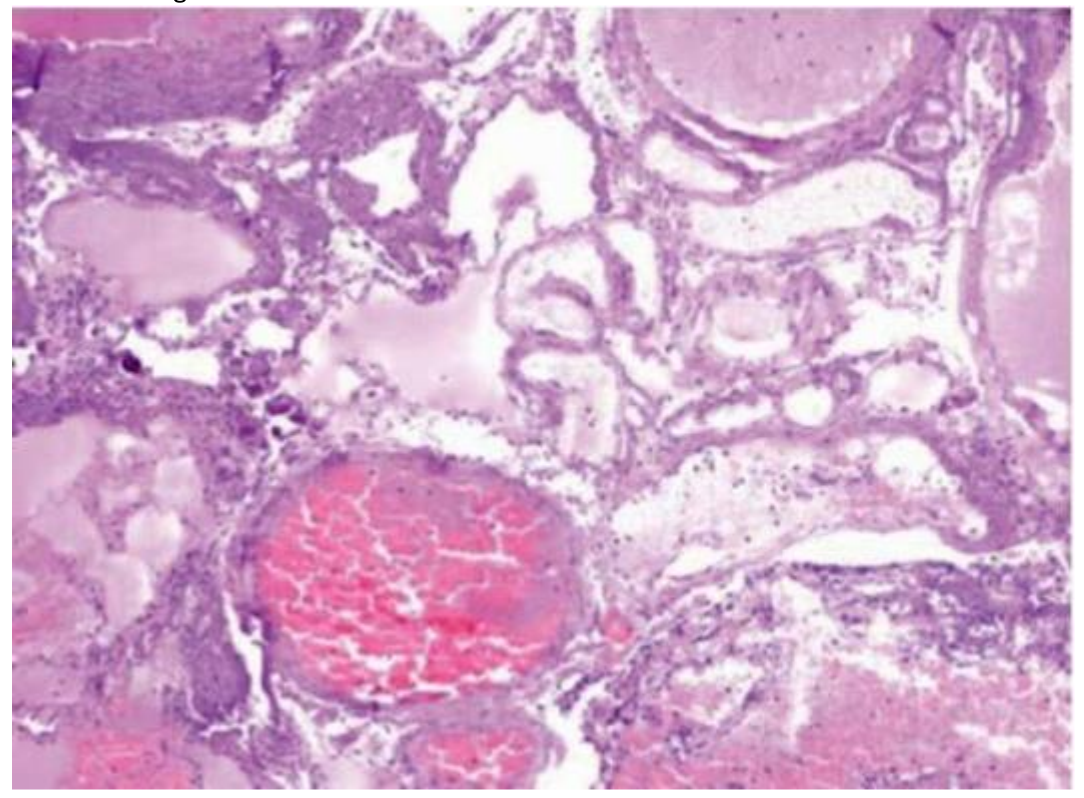
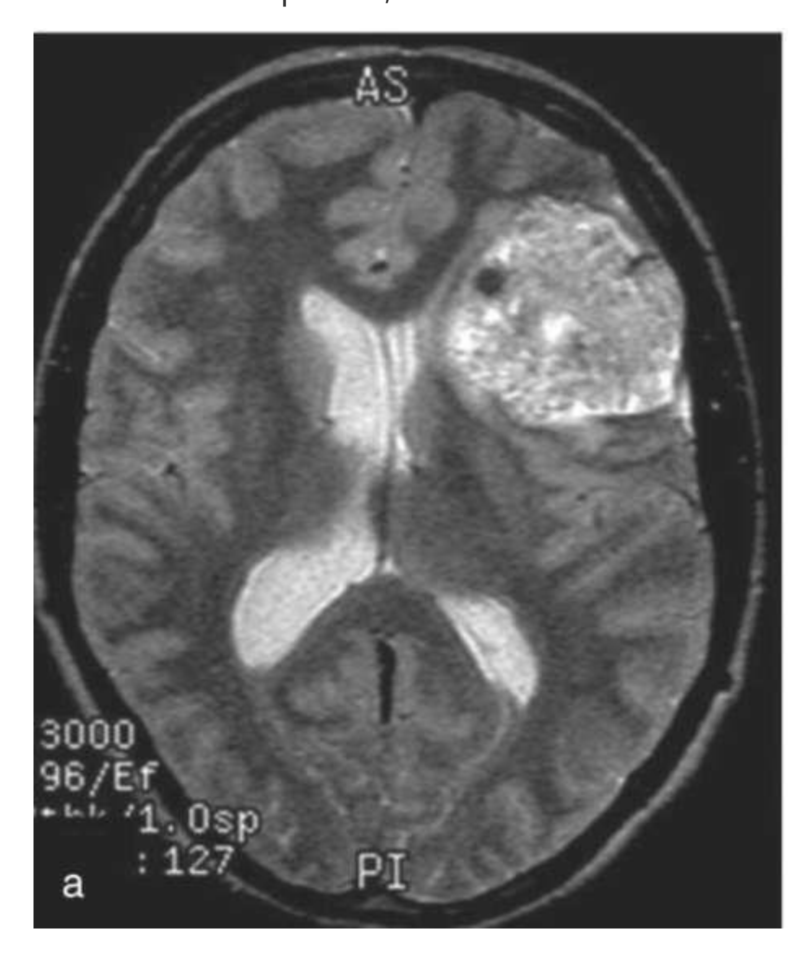


Рис. 12.29. Кавернозная мальформация. Конгломерат сосудистых полостей, выполненных кровью, х100



Источник KingMed

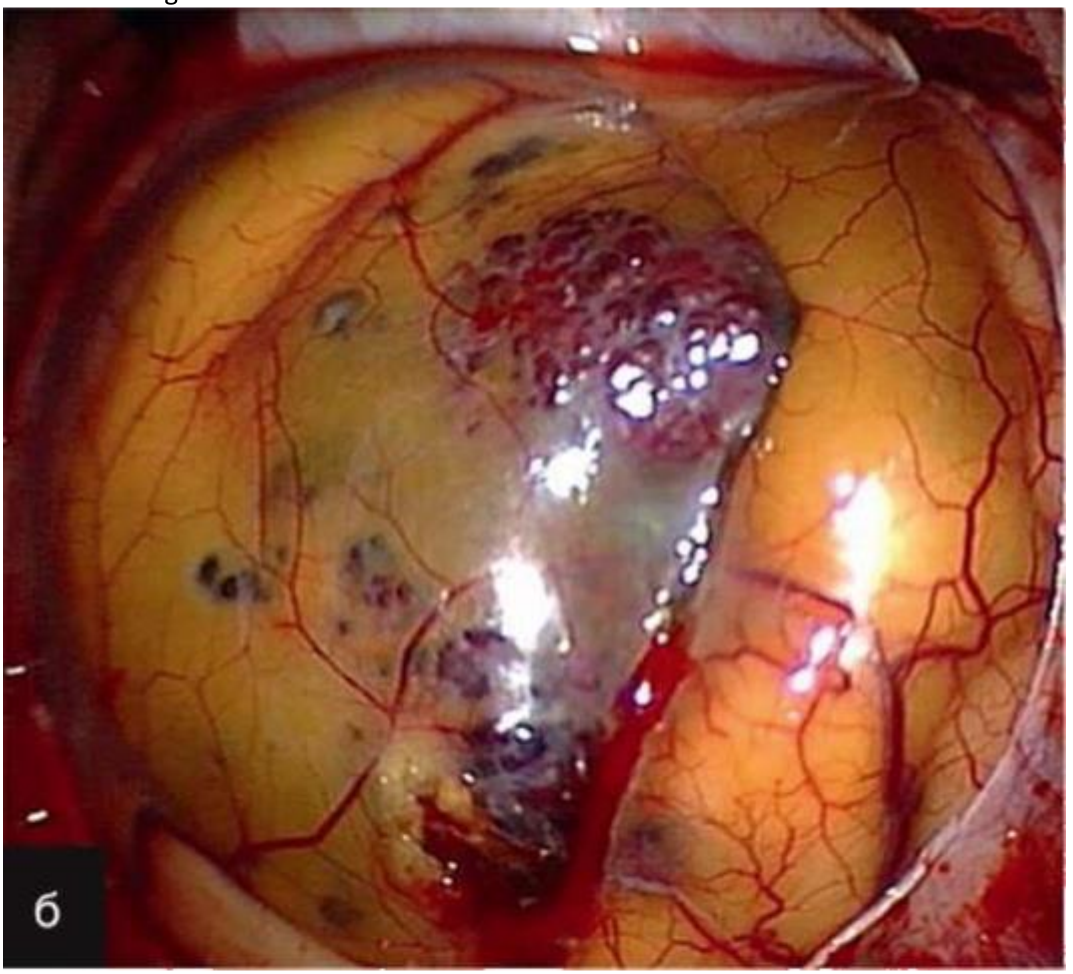


Рис. 12.30. Крупная кавернозная мальформация левой лобной доли: а - вид кавернозной мальформации на магнитно-резонансной томографии, режим Т2; б - интраоперационное фото. После вскрытия твердой мозговой оболочки видна кавернозная мальформация, выходящая на поверхность мозга и четко отграниченная от него. Обращает на себя внимание выраженное изменение мозга с характерным желтым окрашиванием

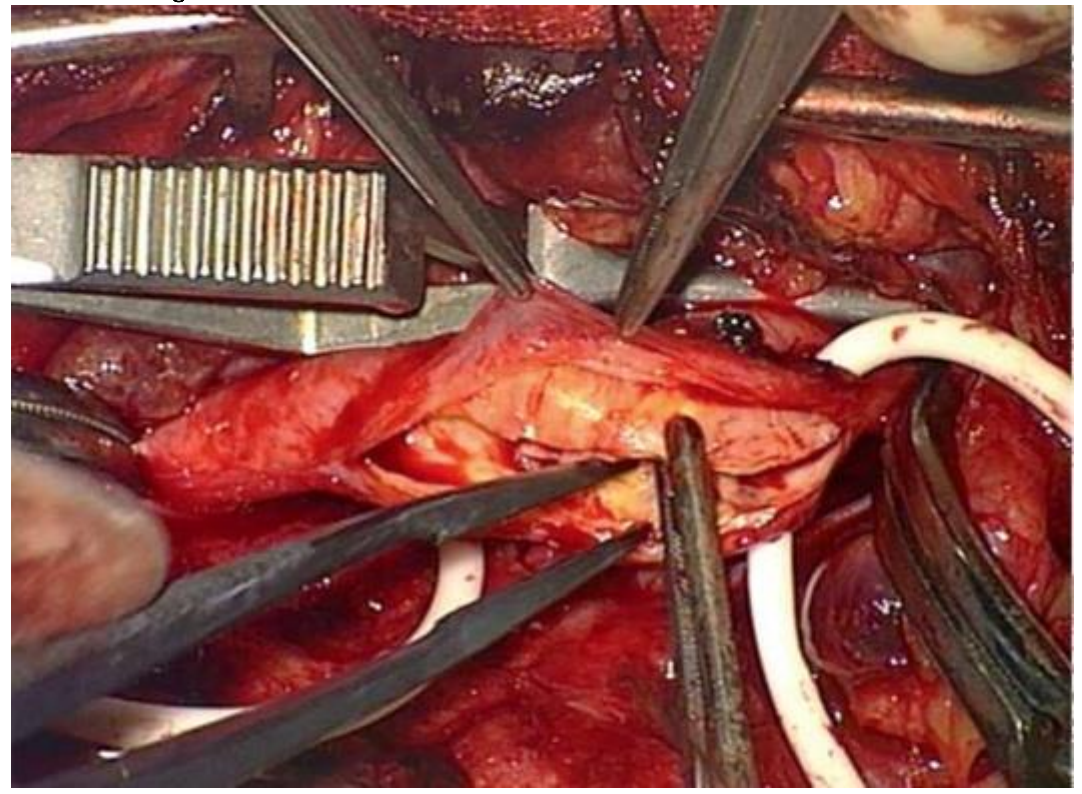
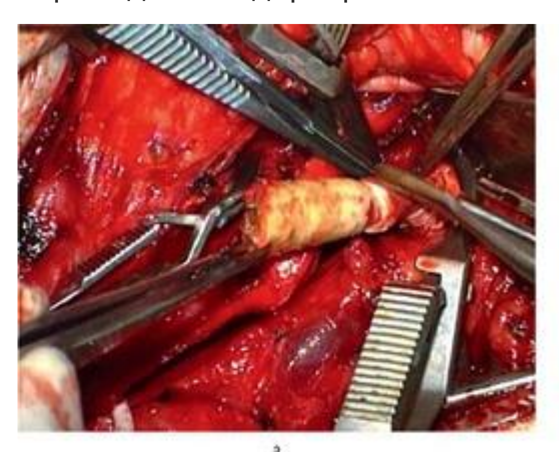


Рис. 12.36. Удаление атеросклертической бляшки путем классической прямой каротидной эндартерэктомии



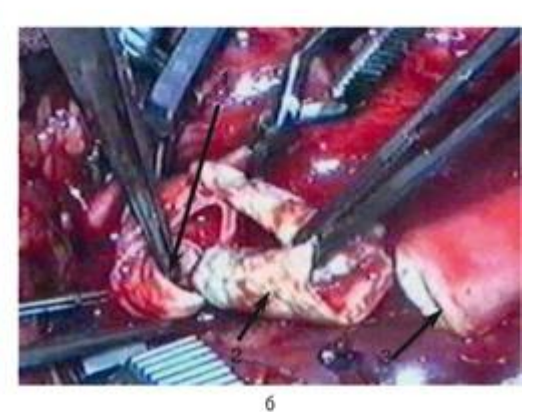
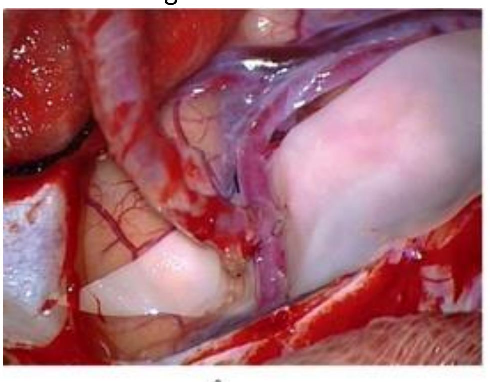
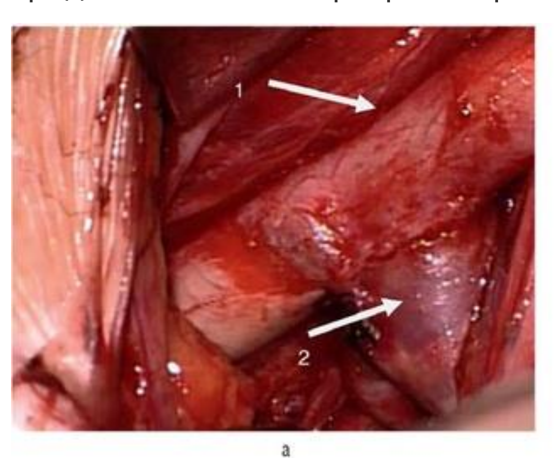


Рис. 12.37. Варианты эверсионной эндартерэктомии: а - выворачивание атеросклеротической бляшки из устья внутренней сонной артерии; б - выворачивание атеросклеротической бляшки из бифуркации общей сонной артерии по Дебейки (1 - устье внутренней сонной артерии, 2 - атеросклеротическая бляшка; 3 - общая сонная артерия)



а б

Рис. 12.38. Создание экстраинтракраниального микрососудистого анастомоза: а - вид анастомоза в ране; б - контрольная ангиография с визуализацией заполнения бассейна средней мозговой артерии через анастомоз (стрелка)



а б

Рис. 12.39. Пример экстраанатомической реконструкции в виде подключично-сонной транспозиции справа у больного с окклюзией первого сегмента левой подключичной артерии: а - вид анастомоза в ране (1 - общая сонная артерия; 2 - подключичная артерия); б - контрольная МСКТ-ангиография с визуализацией общесонно-подключичного анастомоза (стрелка)

а б

Рис. 13.2. Мигрирующая эритема при эритемной форме иксодового клещевого боррелиоза у взрослого человека в стадии локальной инфекции (а); мигрирующая эритема при эритемной форме иксодового клещевого боррелиоза у взрослого человека в поздней стадии развития (б)

Рис. 13.3. Мигрирующая эритема при эритемной форме иксодового клещевого боррелиоза у ребенка

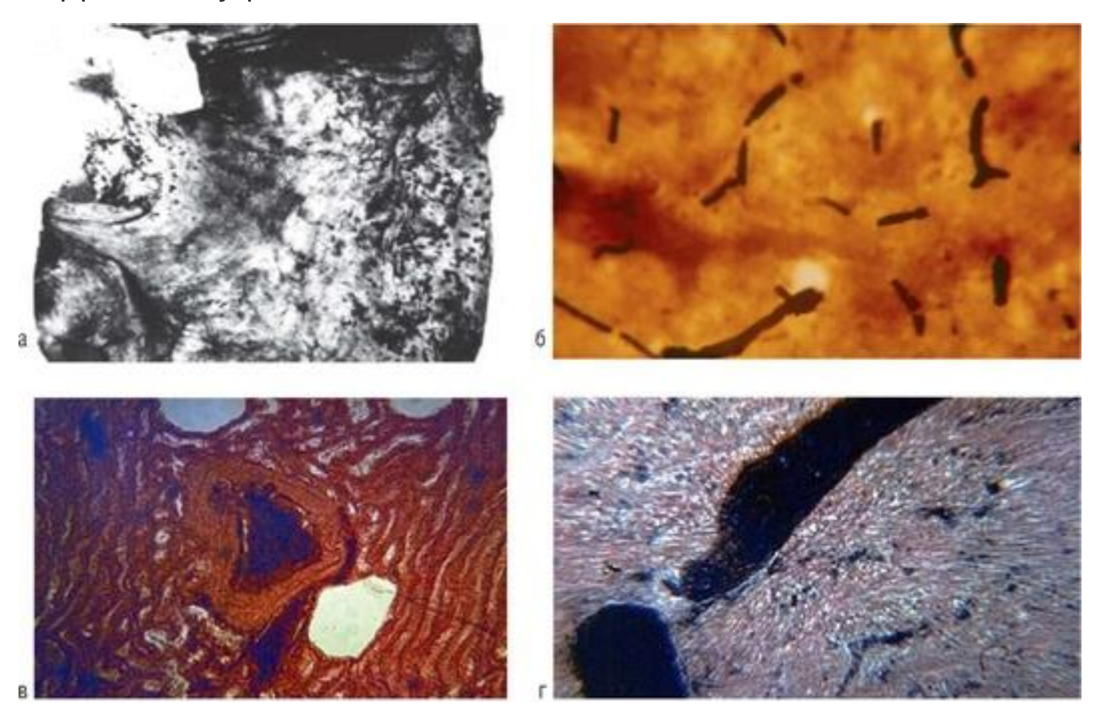
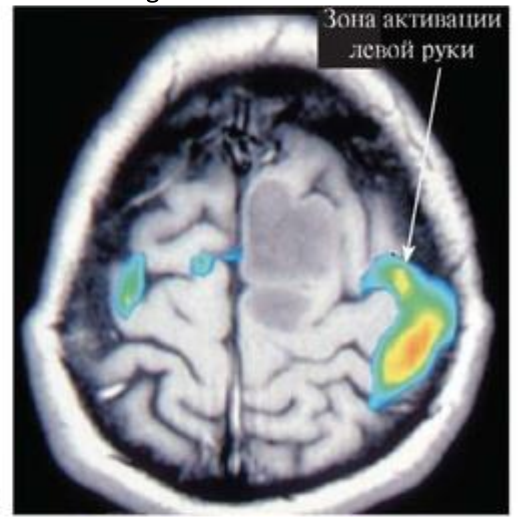


Рис. 14.1. Судорожный эпилептический статус с летальным исходом. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания: а - множественные острые эрозии слизистой оболочки желудка, смертельное кровотечение; б - микростаз в капиллярах коры мозга; в - тромбоз мелких сосудов легких; г - тромбоз мелких сосудов печени



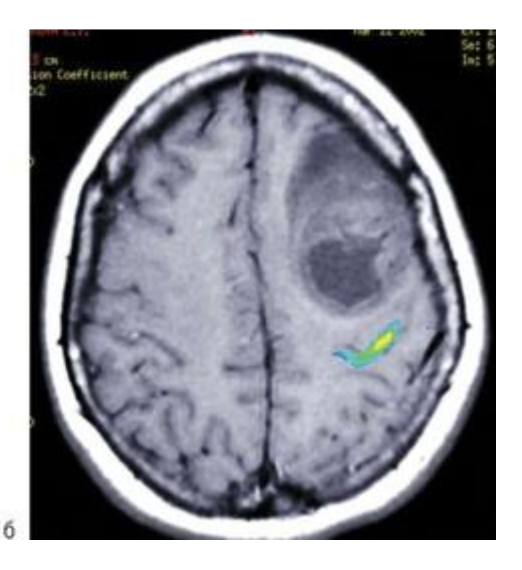
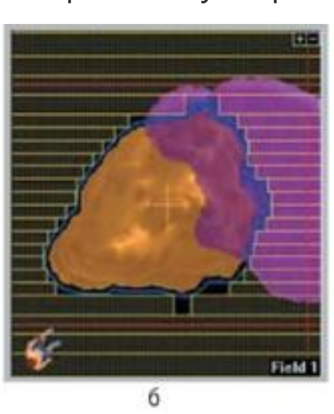


Рис. 17.9. МРТ-идентификация функционально значимых зон при внутримозговой опухоли правой лобной доли

Рис. 17.13. Установки для стереотаксического облучения: а - гамма-нож; б - специализированный электронный ускоритель



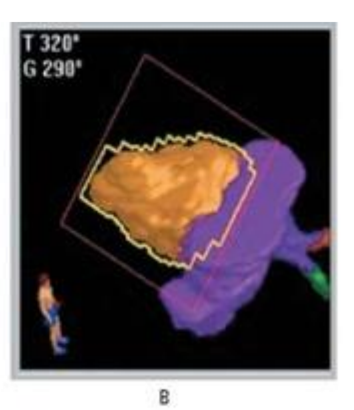


Рис. 17.14. Техника облучения статическими конформными пучками: а - 30-реконструкция с пучками; б - вид коллиматора, формирующего поле; в - вид из фокуса пучка излучения

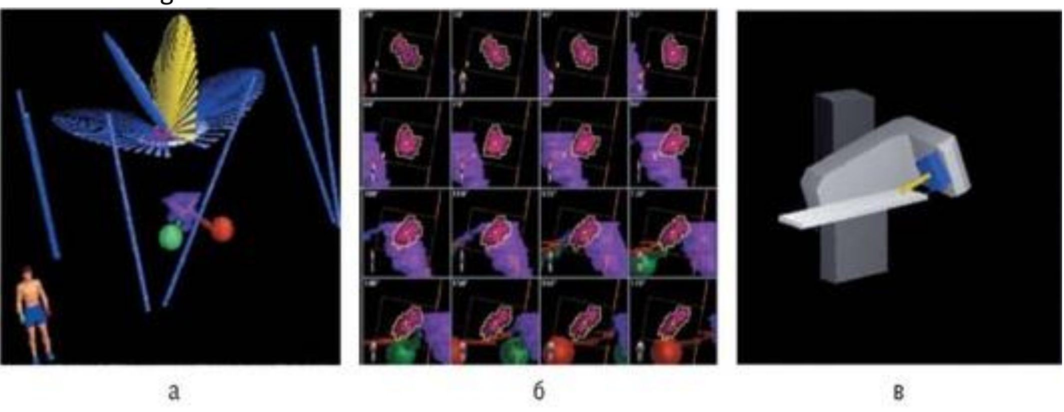


Рис. 17.15. Подвижное облучение с одновременным изменением формы поля («динамические арки»): а - 30-реконструкция с траекторией ротации; б - изменение формы пучка при движении головки; в - схема положения стола и головки

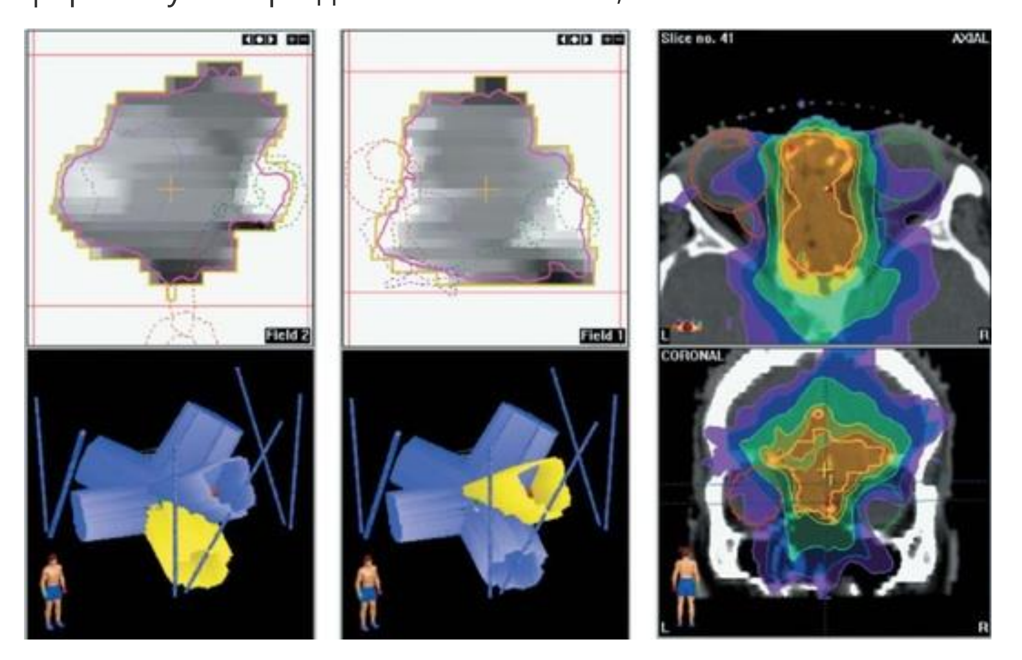


Рис. 17.16. Облучение пучками модулированной интенсивности. Изменение интенсивности излучения представлено различными оттенками серого. Применение этой техники позволяет защитить глаза и зрительные нервы больного при высокой терапевтической дозе излучения

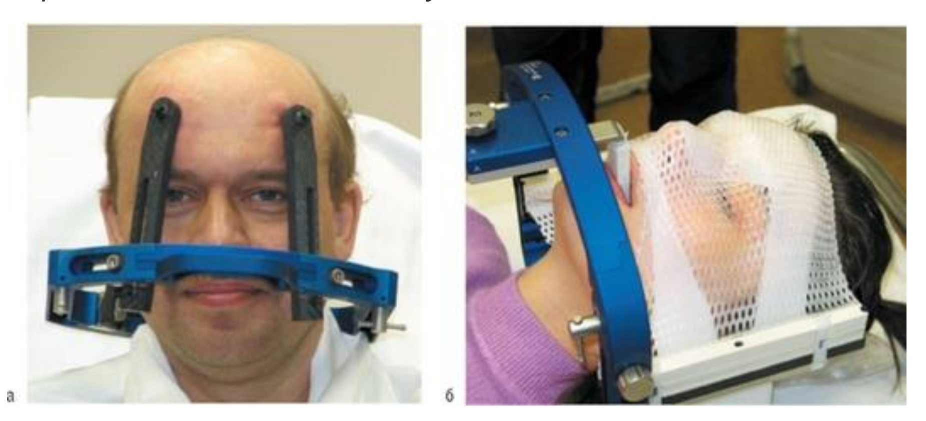


Рис. 17.17. Фиксация больного: а - стереотаксическая рама для проведения радиохирургии; б - масочная фиксация для проведения радиотерапии

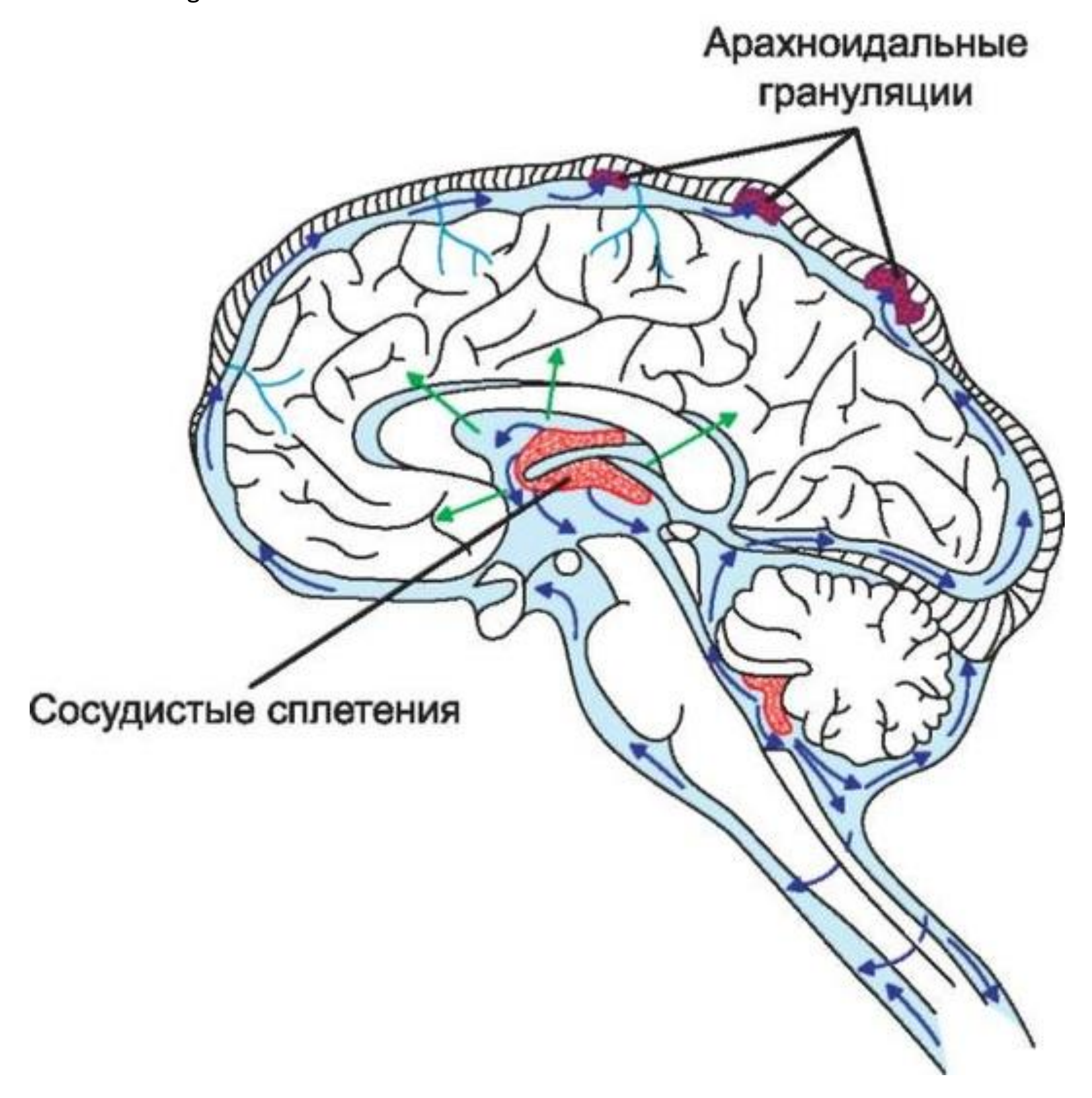
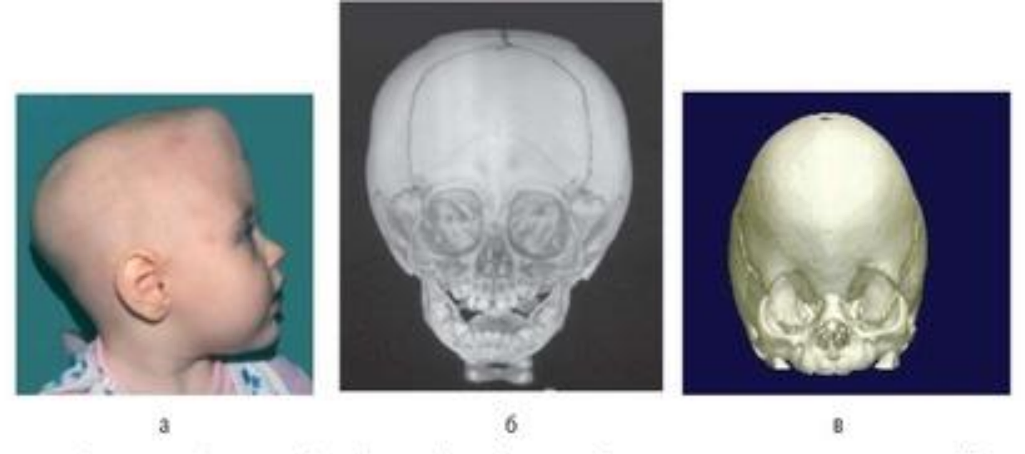


Рис. 18.1. Система ликвороциркуляции; ликвор образуется в желудочках мозга, через отверстия Мажанди и Лушки выходит в субарахноидальные пространства, где всасывается преимущественно через арахноидальные (пахионовы) грануляции

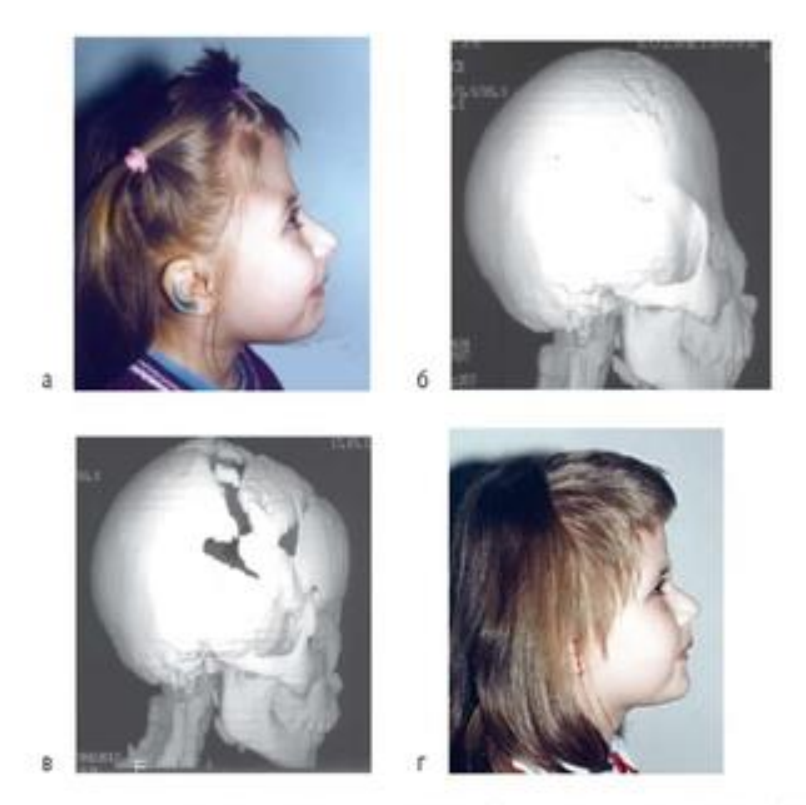
Источник KingMed

Рис. 18.6. Внешний вид ребенка с выраженной гидроцефалией



а б в

Рис. 19.4. Метопический синостоз (тригоноцефалия): а — фото больного; б, в — компьютерная томограмма, 3D-реконструкция



а б в г

Рис. 19.5. Множественные синостозы черепных швов с развитием башенного черепа (оксицефалии). Фото и компьютерная 3D-реконструкция: а, б — до, в, г — после операции

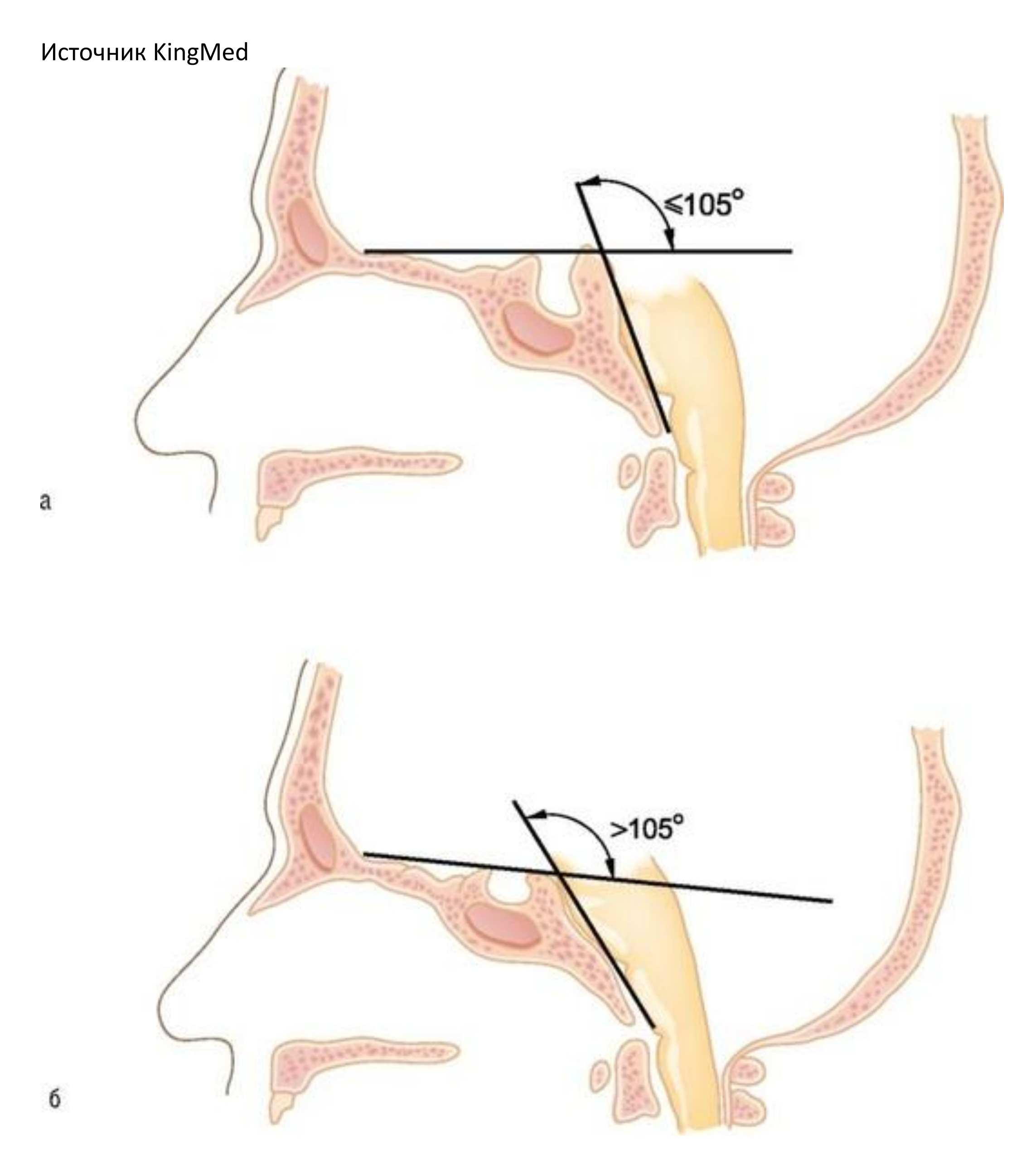


Рис. 19.9. Угол между линиями, проведенными по основанию передней черепной ямки и скату, обычно менее или равен 105° (а). Увеличение этого угла свыше 105° называется платибазией (б), клинического значения не имеет

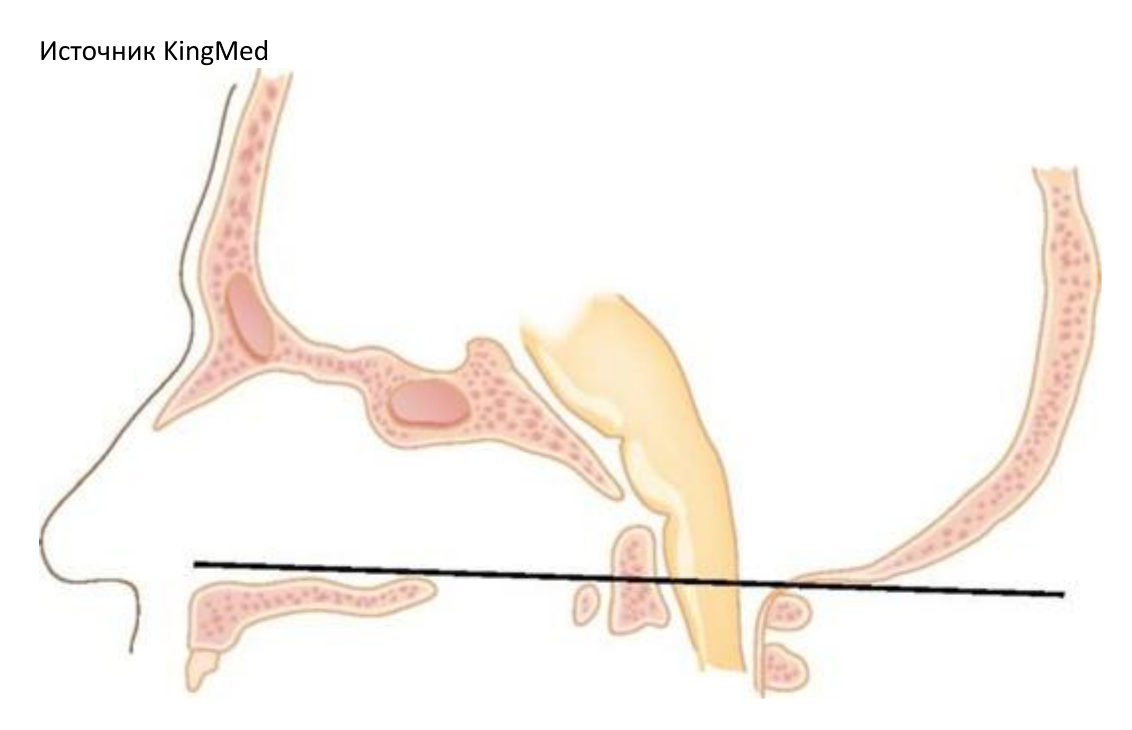


Рис. 19.10. Схема диагностики базилярной импрессии. Прямая - линия Чемберлена, соединяет задний край твердого нёба с задним краем большого затылочного отверстия. В норме (см. рис. 19.9, а, б) зуб II шейного позвонка расположен ниже, при базилярной импрессии - выше этой линии

Рис. 19.19. Фото ребенка с гигантской назоорбитальной мозговой грыжей

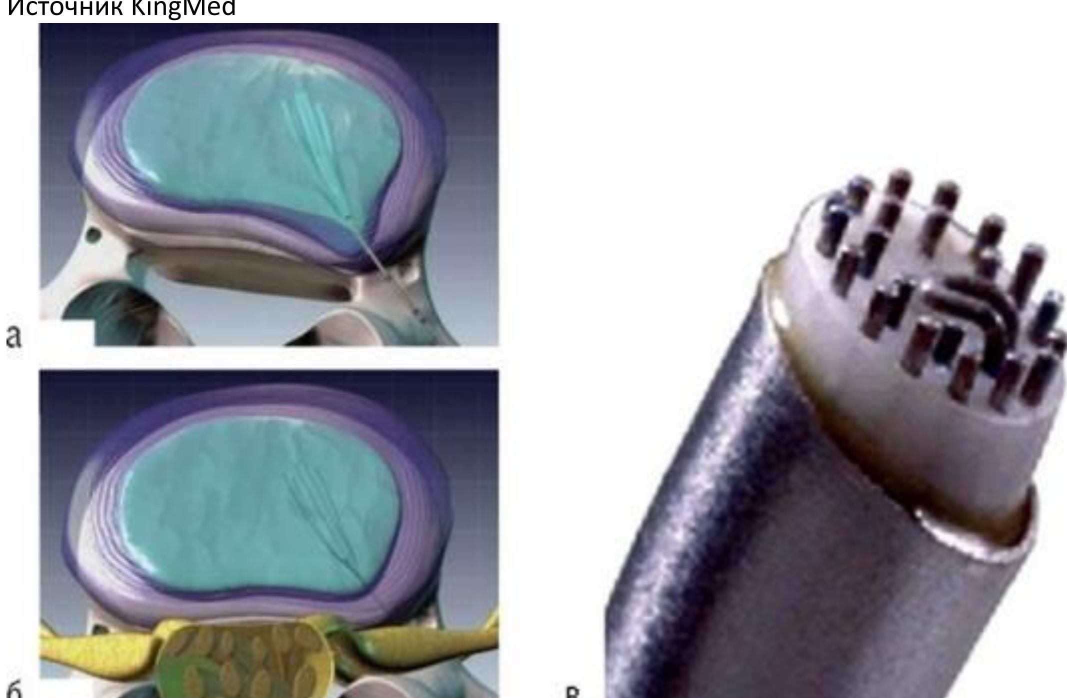


Рис. 25.1. Перкутанная дискэктомия (нуклеопластика) с использованием холодной плазмы: а, б - принцип; в - электрод (увеличено)

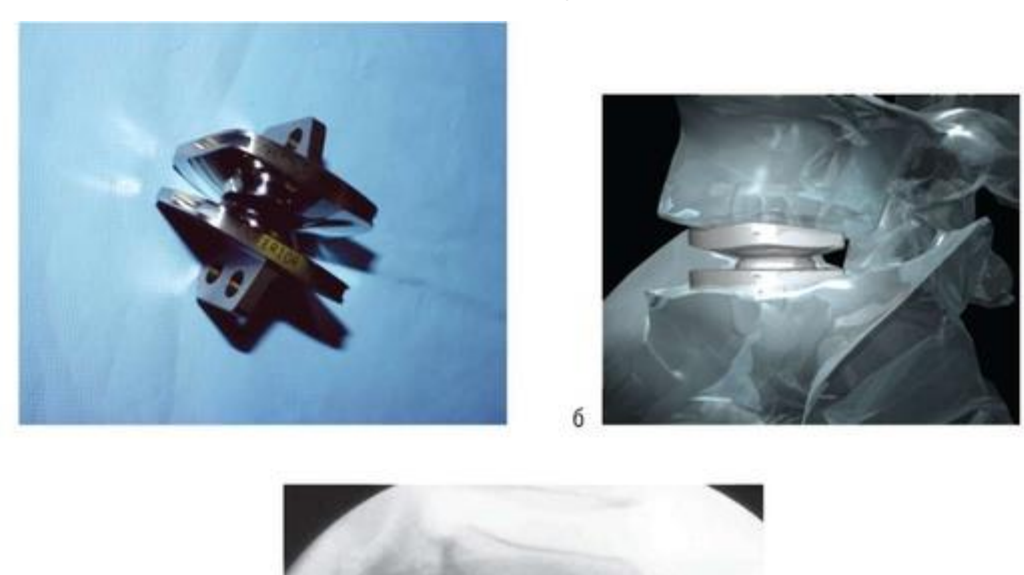


Рис. 25.4. Протезирование межпозвонкового диска: а - имплантат; б - компьютерная модель соответствия размеров имплантата позвоночному сегменту; в - спондилограмма после операции

Источник KingMed

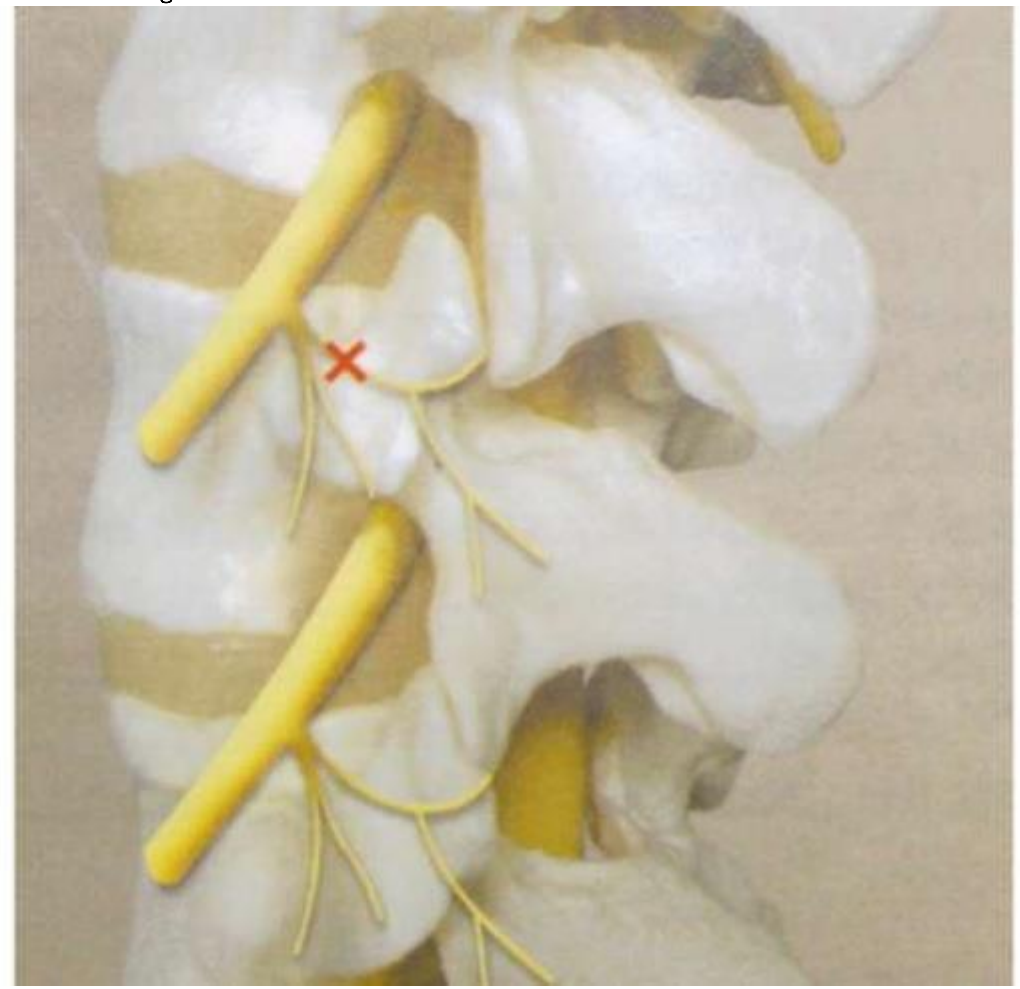


Рис. 25.5. Принцип радиочастотной дерецепции межпозвонкового сустава